

Aus den Forschungslaboratorien der Schering AG
Department Endokrinpharmakologie
Leiter der Abteilung: Priv.-Doz. Dr. F. Neumann

**Untersuchungen
zur Wirkung von Steroidhormonen
auf Knochenreifung und Knochenwachstum
bei weiblichen Ratten mit Hilfe
von Antiandrogenen**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Bernhard Schenck
Berlin

1972

Referent: Priv.-Doz. Dr. F. Neumann

Korreferent: Prof. Dr. J. Hammerstein



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am 2. Mai 1972

Danksagung

Herrn Professor Dr. M. Kramer danke ich für die Überlassung des Themas.

Mein besonderer Dank gilt dem Leiter des Departments für Endokrinpharmakologie der Schering AG, Berlin, Herrn Privat-Dozent Dr. F. Neumann, der mir bei vielen Fragen beratend zur Seite stand.

Auch allen anderen Mitarbeitern des Departments für Endokrinpharmakologie bin ich zu Dank verpflichtet. Besonders Frau G. Stock danke ich für die Anfertigung der histologischen Schnitte, der Knochenschliffe und der Photographien und Frl. Ch. Wackernagel für die Reinschrift des Manuskripts.

Dem Leiter des graphischen Ateliers der Schering AG, Herrn W. Miethke, danke ich für die Herstellung der Diagramme.

Dank schulde ich auch der Firma Schering AG, Berlin, die mir vom März 1969 bis August 1970 ein Stipendium gewährte.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553616_0113

Einleitung

Das Wachstum und die Reifung der Knochen unterliegen den Einflüssen der Sexualhormone. Diese Einflüsse werden besonders deutlich, denkt man an den Abschluß des Längenwachstums, der durch den Epiphysenfugenschluß bedingt ist. An Mäusen beobachteten Sokoloff et al. (1965), daß subkutane Implantation von Diäthylstilböstrol eine Hemmung des Längenwachstums, gemessen an der Gesamtkörperlänge und der Länge des Femurs, zur Folge hat. Entsprechende Befunde wurden auch an anderen Nagern mit östrogenen Hormonen, hauptsächlich Östradiolbenzoat, erhoben (Gardner u. Pfeiffer 1943, Silberberg u. Silberberg 1943, 1956). Levie (1938) fand bei kastrierten und intakten männlichen Ratten, denen 0,5 mg pro die Östron s.c. injiziert wurde, eine deutliche Verminderung der Zunahme der Schwanzlänge (1938).

Bei Ratten und Mäusen führt Behandlung mit Östradiolbenzoat zu einer absoluten oder relativen Zunahme des Gewichts der Knochenasche (Day u. Follis 1941, Halvorsen 1949, Sokoloff 1965).

Ein beschleunigtes Auftreten von Ossifikationszentren bei infantilen weiblichen Ratten, die mit Östradiol behandelt wurden, wurde nicht sicher nachgewiesen (Talbot 1939, Nöback et al. 1949).

Mit Hilfe histologischer Untersuchungen konnte bei Ratten, die mit Östradiolbenzoat behandelt wurden, eine Beschleunigung der Knochenreifung festgestellt werden. Im einzelnen wurde eine Abnahme der Epiphysenfugenbreite und eine Verringerung der proliferierenden und hypertrophischen Zellen beobachtet (Day u. Follis 1941) sowie eine Hemmung der Proliferation der Knorpelzellen und vermehrte Calcifizierung und Hyalinisierung des Epiphysenfugenknorpels (Silberberg u. Silberberg 1941a). Die Resorption des Knorpels und der durch enchondrale Ossifikation entstandenen metaphysären Trabekel ist anfänglich gehemmt (Urist et al. 1948). Bei anhaltender Oestrogenapplikation kommen die resorptiven Prozesse wieder in Gang und führen zum Abbau des überschüssigen Knochens und zu einer verspäteten Resorption des Epiphysenfugenknorpels (Silberberg u. Silberberg 1941a, 1943, 1956).

Der Einfluß der Androgene auf das Längenwachstum ist abhängig von der Dosis und vom Zeitpunkt der Behandlung. Niedrige Androgendosen stimulieren das Wachstum, höhere Dosen hemmen es (Sainton et al. 1938, Reiss et al. 1939, Rubinstein u. Solomon 1940 a, b, 1941 a, b, Joss et al. 1963 b). Der dosisabhängige Effekt von Testosteronpropionat konnte auch in in vitro-Versuchen an Knochen von 7 Tage alten Hühnerembryonen gezeigt werden, Testosteronpropionatkonzentrationen in der Nährlösung von 1,25 mg/ml und 0,125 mg/ml hemmten das Knochenwachstum, während 0,0125 mg/ml stimulierend wirkten (Saralamma et al. 1964). Die Knochenreifung wird durch Androgene beschleunigt. Joss et al. (1963 b) beobachteten an weiblichen Ratten, die 42 Tage mit Testosteronpropionat bzw. Methyltestosteron

behandelt wurden, mehr geschlossene Epiphysenfugen als bei unbehandelten Kontrollen. Der Epiphysenfugenschluß der Schwanzwirbel männlicher Ratten wird durch Testosteronpropionat beschleunigt (Levie 1938). Die durch Androgene beschleunigten Reifungsprozesse führen zu einem frühzeitigen Abbau der Epiphysenfugen, erkenntlich an der Abnahme der Epiphysenfugenbreite (Sainton et al. 1938, Silberberg u. Silberberg 1941 b, Reiss et al. 1946). Die durch Androgene beschleunigte Knochenreifung zeigt sich an der Epiphysenfuge in einer Hemmung der Proliferation der Knorpelzellen und in einer beschleunigten Degeneration von Knorpelzellen und -matrix. Wie unter der Behandlung mit Östrogenen sind auch hier die resorptiven Prozesse anfänglich gehemmt. Diese kommen aber bei andauernder Behandlung erneut und intensiviert in Gang und führen letztlich zu einem beschleunigten Abbau des Epiphysenfugenknorpels (Silberberg u. Silberberg 1941 a, b, 1943, 1946).

Ein beschleunigtes Auftreten von Ossifikationszentren konnte an Ratten, die mit Androgenen behandelt wurden, nicht festgestellt werden (Turner et al. 1941, Noback et al. 1949).

Zu verschiedenen Zeiten beeinflussen sich Androgene und Östrogene in ihrer Wirkung auf Knochenwachstum und -reifung unterschiedlich.

Synergistisch wirken Androgene und Östrogene in bezug auf die Hemmung des Längenwachstums sowie auf die Hemmung des Wachstums und der Resorption des Epiphysenfugenknorpels (Clausen u. Freudenberg 1939, Silberberg u. Silberberg 1941 a, 1943).

Ein antagonistischer Effekt zeigt sich nach längerer simultaner Behandlung an der Bildung und Resorption der durch enchondrale Ossifikation entstandenen metaphysären Trabekel. Während Östrogene die Resorption der Trabekel hemmen, wird dieser Effekt durch gleichzeitige Gabe von Androgenen verringert (Gardner u. Pfeiffer 1938, Suzuki 1958).

Zweck dieser Arbeit ist es, den Einfluß einer über die Pubertät hinaus andauernden Behandlung mit Antiandrogenern auf Knochenwachstum und -reifung weiblicher Ratten zu untersuchen.

Die für diese Arbeit benutzten Antiandrogene sind das Cyproteron (1,2 α -Methylen-6-chlor-4,6-pregndien-17 α -ol-3,20-dion) und das Cyproteronacetat (1,2 α -Methylen-6-chlor-4,6-pregndien-17 α -ol-3,20-dion-17 α -acetat). Beide Verbindungen wurden von Dr. Wiechert in den Laboratorien der Schering A.G. synthetisiert. Antiandrogene hemmen die Wirkung aller Androgene (Neumann et al. 1966 a, Neumann u. v. Berswordt-Wallrabe 1967, Wollmann u. Hamilton 1967). Sie beeinflussen Differenzierungsprozesse sowie Funktion und Morphologie der Organe, die von Androgenen abhängig sind. (Elger u. Neumann 1966, Elger et al. 1968, Hamada et al. 1963, Junkmann u. Neumann 1964, Neumann 1966, Neumann u. v. Berswordt-Wallrabe 1966, Neumann u. Elger a, b, Neu-

mann u. Kramer 1967, Neumann et al. 1966 b, c, 1967 a, b, 1968 a, Steinbeck et al. 1967, Wollmann u. Hamilton 1968).

Cyproteron besitzt etwa ein Drittel der antiandrogenen Wirksamkeit des Cyproteronacetats. Neben seiner antiandrogenen Wirkung ist Cyproteronacetat ein stark wirksames Gestagen. (Junkmann u. Neumann 1964.) Eine Behandlung mit Cyproteronacetat führt zu einer Hemmung der Gonadotropinsekretion (Neumann et al. 1968 b), während eine Behandlung mit Cyproteron eine gesteigerte Gonadotropinsekretion zur Folge hat (v. Berswordt-Wallrabe u. Neumann 1967, 1968).

Cyproteronacetat besitzt auch eine kortikoidähnliche Wirkung (Domenico u. Neumann 1967).

Mit Cyproteronacetat gelang es, bei männlichen Ratten eine Verzögerung der Knochenreifung zu bewirken. Der beschleunigende Einfluß von Testosteronpropionat konnte durch Cyproteronacetat teilweise gehemmt werden. Außerdem wurde eine Hemmung des Längenwachstums durch Cyproteronacetat beobachtet (Hertel et al. 1969).

Material und Methoden

Tiermaterial

Für die Versuche wurden weibliche Wistar-Albino-Ratten der Firma Hoffmann, Berlin-Frohnau, verwendet. Die Tiere wurden mit Backfutter der Firma Latz, Euskirchen, gefüttert. Während der ersten vier Wochen des Versuches erhielten sie zusätzlich Haferflocken.

Testsubstanzen und Applikation

Es wurden folgende Substanzen verwendet:

1. Als Androgen: Testosteronpropionat
2. Als Östrogen: Östradiolbenzoat
3. Als Antiandrogene:
 - a) Cyproteron¹⁾
(6-Chlor-17-hydroxy-1 α ,2 α -methylen-4,6-pregnadien-3,20-dion)
 - b) Cyproteronacetat¹⁾
(6-Chlor-17-acetoxy-1 α ,2 α -methylen-4,6-pregnadien-3,20-dion)

Mit Ausnahme von Östradiolbenzoat wurden alle Substanzen täglich, außer sonntags, s.c. injiziert. Östradiolbenzoat wurde zweimal wöchentlich appliziert. Bis auf Testosteronpropionat, das in Sesamöl gelöst war, waren alle Substanzen in einem Gemisch aus Benzylbenzoat und Rizinusöl im Verhältnis 1:10 gelöst. Die Tiere erhielten die Dosis pro kg Körpergewicht in 1 ml Vehikel injiziert. Beim Cyproteron war, der schlechten Löslichkeit wegen, die Dosis pro kg in 2 ml Vehikel enthalten. Die Kontrollgruppen erhielten pro kg Körpergewicht 1 ml des Vehikels (Rizinusöl) injiziert.

Versuchsregime und Versuchsgruppen

Für den Versuch wurden 240 Ratten verwendet. Die Behandlung der Tiere begann im Alter von 23 Tagen bei einem Gewicht von ca.

¹⁾ Beide Substanzen wurden von Dr. Wiechert in den Laboratorien der Schering AG synthetisiert.

40 g. Es wurden zwei Hauptgruppen gebildet: Die Tiere der ersten Hauptgruppe wurden 47 Tage lang behandelt (vom 23.—69. Lebenstag), die Tötung erfolgte am 70. Lebenstag. In der zweiten Hauptgruppe dauerte die Behandlung 77 Tage, die Tiere wurden am 100. Lebenstag getötet. Jede Hauptgruppe bestand aus acht Einzelgruppen. Pro Einzelgruppe gelangten 15 Tiere in den Versuch. Die genaue Gruppeneinteilung ist aus Tab. 1 zu ersehen.

Tötungstermine und Auswahl der Knochen

Um die Knochenreife beurteilen zu können, sollten die beiden Tötungstermine so liegen, daß in der Zeit zwischen ihnen bei den intakten Kontrolltieren eine möglichst große Zahl von Epiphysenfugen verknöchert. Joss et al. (1963 a) untersuchte Reihenfolge und Zeitpunkt des Epiphysenfugenschlusses von Extremitätenknochen bei unbehandelten weiblichen Ratten. Bei 21 ausgewählten Epiphysenfugen fand die Verknöcherung zwischen dem 70. und 100. Lebenstag statt (Tab. 2).

Entsprechend diesen Ergebnissen wurden die Tötungstermine auf den 70. und 100. Lebenstag gelegt. Für die Untersuchungen wurden die in Tab. 2 aufgeführten Knochen verwendet. Zusätzlich entnahmen wir noch Femur und Tibia. Die distale Epiphysenfuge des Femur und die proximale Epiphysenfuge der Tibia schließen sich bei der Ratte zwischen dem 1000. und 1300. Lebenstag (Dawson 1925). Diese beiden Knochen sind daher zur Messung der Epiphysenfugenbreite und zur Beurteilung des Knochenwachstums gut geeignet. Die Ratten wurden mit Chloroform getötet.

Beurteilung der Knochenreife

Die Knochenreife wurde mit den folgenden Methoden untersucht:

1. Beurteilung der Knochenreife nach Joss et al. (1963 a). Alle in Tab. 2 aufgeführten Knochen der linken Extremitäten wurden nach dieser Methode untersucht. Die Knochen wurden dazu nach Dawson (1926) mit Alizarin gefärbt und unter dem Stereomikroskop in Glycerin schwimmend allseitig betrachtet. Bei der Beurteilung der Epiphysenfugen wurde nur zwischen „offen“ und „geschlossen“ unterschieden.

2. Messung der Epiphysenfugenbreite

Mit dieser Methode wurden die proximalen Phalangen II und IV der Vorderextremität, Metacarpale III, Metatarsale II, die distale Epiphysenfuge des Femur und die proximale Epiphysenfuge der Tibia der rechten Extremitäten untersucht. Dazu wurden die entkalkten Knochen in dorsoventrale Längsschnitte zerlegt, die nach Joss et al. (1963 a) mit Alizarin-Rot-S und Toluidinblau gefärbt wurden.

Aus den histologischen Schnitten der Knochen wurde ein möglichst zentraler Teil des Epiphysenfugenknorpels bei 132facher Vergrößerung auf die Mattscheibe eines Visopan-Sichtungsgerätes projiziert. Durchsichtige Ultrafan-Folie, auf der zwei Parallelen im Abstand von 80 mm aufgezeichnet waren, wurde auf die Mattscheibe gelegt und die Umriss des Epiphysenfugenknorpels zwischen den beiden Parallelen gezeichnet. Bei Epiphysenfugen, bei denen nur Knorpelinseln vorhanden waren, wurden alle zwischen den beiden Parallelen befindlichen Knorpelinseln gezeichnet. Von den gezeichneten Umrissen wurde dann die Länge unter Berück-

Tab. 1: Versuchsgruppen.

I. Hauptgruppe, 47tägige Behandlung (vom 23.—69. Tag), Tötung am 70. Lebenstag	II. Hauptgruppe, 77tägige Behandlung (vom 23.—99. Tag), Tötung am 100. Lebenstag
Gruppe 1 Intakte Kontrollen (Vehikel allein) Gruppe 2 Kastrierte Kontrollen (Vehikel allein) Gruppe 3 Intakte Tiere + Cyproteron 70 mg/kg/die Gruppe 4 Intakte Tiere + Testosteronpropionat 4 mg/kg/die Gruppe 5 Intakte Tiere + Testosteronpropionat 4 mg/kg/die + Cyproteron 70 mg/kg/die Gruppe 6 Intakte Tiere + Cyproteronacetat 18 mg/kg/die Gruppe 7 Kastrierte Tiere + Östradiolbenzoat 2,5 mg/kg 2× wöchentlich Gruppe 8 Kastrierte Tiere + Östradiolbenzoat 2,5 mg/kg 2× wöchentlich + Cyproteron 70 mg/kg/die	Gruppe 1 Intakte Kontrollen (Vehikel allein) Gruppe 2 Kastrierte Kontrollen (Vehikel allein) Gruppe 3 Intakte Tiere + Cyproteron 70 mg/kg/die Gruppe 4 Intakte Tiere + Testosteronpropionat 4 mg/kg/die Gruppe 5 Intakte Tiere + Testosteronpropionat 4 mg/kg/die + Cyproteron 70 mg/kg/die Gruppe 6 Intakte Tiere + Cyproteronacetat 18 mg/kg/die Gruppe 7 Kastrierte Tiere + Östradiolbenzoat 2,5 mg/kg 2× wöchentlich Gruppe 8 Kastrierte Tiere + Östradiolbenzoat 2,5 mg/kg 2× wöchentlich + Cyproteron 70 mg/kg/die

Tab. 2: (nach Joss et al. 1963 a).

Epiphysenfuge	Zeitpunkt der Verknöcherung nach der Geburt in Tagen (weibliche Ratten)
1. prox. Phal. II, Vorderextremität	65—75
2. prox. Phal. V, Vorderextremität	65—75
3. Mittelpfal. II, Vorderextremität	65—75
4. prox. Phal. IV, Vorderextremität	65—75
5. prox. Phal. III, Vorderextremität	65—75
6. prox. Phal. I, Hinterextremität	65—75
7. Radius, prox. Epiphysenfuge	65—75
8. prox. Phal. II, Hinterextremität	70—80
9. prox. Phal. V, Hinterextremität	70—80
10. prox. Phal. II, Hinterextremität	70—80
11. Metacarpale V	75—85
12. prox. Phal. IV, Hinterextremität	75—85
13. Mittelpfal. II, Hinterextremität	75—85
14. Mittelpfal. III, Hinterextremität	75—85
15. Metatarsale I, dorsale Seite	75—85
16. Metacarpale II	75—85
17. Calcaneus, tibiale Seite	75—85
18. Metatarsale I, plantare Seite	80—90
19. Metacarpale III	80—90
20. Fibula, distale Epiphysenfuge	85—95
21. Metatarsale II (III)	90—110

sichtigung der Krümmung gemessen. Waren von dem Epiphysenfugenknorpel nur Knorpelinseln vorhanden, so wurde eine Länge der Epiphysenfuge von 80 mm angenommen, um bei der Berechnung der Epiphysenfugenbreite einen dem Verknöcherungsgrad entsprechenden Wert zu erhalten. Die Fläche der gezeichneten Umrisse wurde mit Hilfe eines Planimeters gemessen. Der lineare Verkleinerungsfaktor V wurde mit Hilfe einer Meßskala mit $7,58 \mu$ absolute Strecke pro mm gezeichneter Strecke bestimmt.

Aus den gemessenen Werten wurde die durchschnittliche Breite des Epiphysenfugenknorpels nach folgender Formel berechnet:

$$B = \frac{F}{L} \times 7,58 (\mu)$$

B = durchschnittliche Breite des Epiphysenfugenknorpels.

F = Fläche des gezeichneten Umrisses des Epiphysenfugenknorpels in mm^2 .

L = Länge des ausgeschnittenen Umrisses des Epiphysenfugenknorpels in mm.

V = linearer Verkleinerungsfaktor $7,58 \mu/\text{mm}$.

3. Die Epiphysenfuge von Metatarsale II wurde histologisch-qualitativ untersucht.

Knochenwachstum

Das Knochenwachstum wurde mit folgenden zwei Methoden untersucht:

1. Es wurde die Knochenlänge von fünf Extremitätenknochen gemessen. Dazu wurden die proximalen Phalangen II und IV der

Vorderextremität, Metacarpale III, Metatarsale II und der Femur der rechten Extremitäten verwendet. Die Länge des Femurs wurde mit einer Schublehre gemessen, die Meßgenauigkeit betrug 0,1 mm. Die Länge der übrigen Knochen wurde unter einem Stereomikroskop mit Hilfe eines Okularmikrometers gemessen. Je nach Länge des Knochens wurde mit 16-, 25- oder 40facher Vergrößerung gearbeitet. Die Meßgenauigkeit betrug je nach Vergrößerung 56, 90 bzw. 160 μ .

2. Bestimmung der Längenwachstumsrate an Epiphysenfugen mit Hilfe von Tetracyclin-markierten Knochen. Diese Methode beruht auf der Beobachtung, daß nach Tetracyclinapplikation in Knochen und anderen mineralisierten Geweben bei Betrachtung im UV-Licht eine gelbe Eigenfluoreszenz vorhanden ist. Diese Eigenfluoreszenz ist für längere Zeit in den Abschnitten der Knochen nachzuweisen, in denen zur Zeit oder kurze Zeit nach der Tetracyclinapplikation Mineralisation von Osteoid oder hyalinem Knorpel stattgefunden hat (Milch et al. 1958, Frost et al. 1960, 1961). Dabei kommt es zur Chelat-Bildung der Tetracyclinmoleküle mit Kalziumionen. Das als Apatit vorliegende Knochenmineral reagiert nicht mit Tetracyclinen (Eger et al. 1964). Bei wachsenden Tieren finden sich in den Knochen deutlich fluoreszierende Bänder an den Flächen, an denen periostale und endostale Ossifikation stattfindet sowie in der Metaphyse, parallel zum Rand der Epiphysenfuge.

Basierend auf diesen Befunden bestimmte Tapp (1966) die Wachstumsrate an Epiphysenfugen, indem er nach zwei in bestimmtem Zeitabstand erfolgten Tetracyclinapplikationen den Abstand der beiden in der Metaphyse befindlichen fluoreszierenden Bänder maß.

Wir injizierten allen Tieren dreimal im Abstand von jeweils 5 Tagen (die letzte Injektion erfolgte 2 Tage vor der Tötung) 55 mg/kg KG Reverin (Pyrrolidino-methyl-tetracyclin) in wäßriger Lösung i.p. Für diese Methode wurde für die erste Hauptgruppe (Tötung am 70. Lebenstag Metatarsale III und für die zweite Hauptgruppe (Tötung am 100. Lebenstag) die Tibia der linken Extremität ausgewählt.

Die entnommenen Knochen wurden in Methacrylsäuremethylester eingebettet. Aus den in Kunststoff eingebetteten Knochen wurden nach einer von Eger et al. (1964) angegebenen Methode Schiffe senkrecht durch die Epiphysenfuge hergestellt. Die Untersuchung der Tetracyclin-markierten Knochen wurde mit Hilfe des großen Fluoreszenzmikroskops der Firma Zeiss im Auflicht bei einer Wellenlänge von ca. 365 nm durchgeführt. Die Messung der Abstände der Tetracyclinbänder erfolgte im mittleren Drittel der Metaphyse bei 100facher Vergrößerung mittels eines Okularmikrometers. Pro Knochenschliff wurden drei Messungen vorgenommen, aus denen der Mittelwert ermittelt wurde.

Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe des U-Tests durchgeführt.

Ergebnisse

Körpergewichtsentwicklung

Die Mittelwerte der Körpergewichte in den einzelnen Versuchsgruppen am Tötungstag sind aus Tab. 3 zu ersehen.

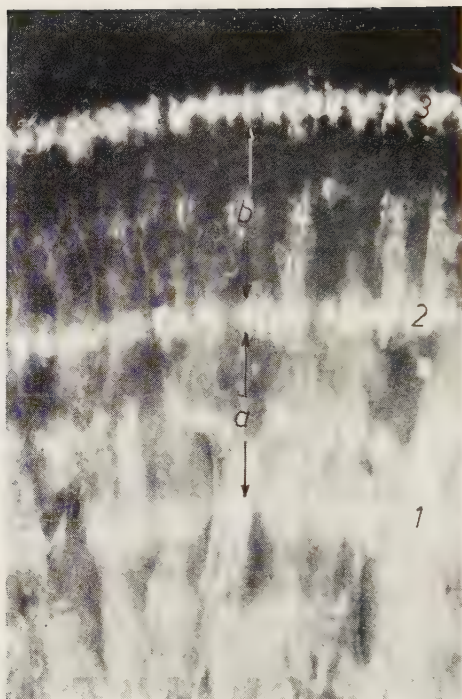


Abb. 1: Ausschnitt aus der proximalen Metaphyse der Tibia bei 160facher Vergrößerung. Die weißen Linien (1, 2, 3) entsprechen den durch Tetracycline induzierten Fluoreszenzlinien. Linie 1: entspricht der Injektion am 88. Tag (bzw. am 58. Tag bei Metatarsale III). Linie 2: entspricht der Injektion am 93. Tag (bzw. am 63. Tag bei Metatarsale III). Linie 3: entspricht der Injektion am 98. Tag (bzw. 68. Tag bei Metatarsale III). Die Abstände a und b entsprechen dem Wachstum an dieser Epiphysenfuge in Tagen.

Die Körpergewichte der kastrierten Kontrolltiere sind signifikant höher als die der intakten Kontrolltiere. Die 70 Tage alten, mit Cyproteron behandelten Tiere haben niedrigere Körpergewichte als die intakten Kontrollen. Die Tiere, die mit Östradiolbenzoat sowie mit Östradiolbenzoat und Cyproteron behandelt wurden, haben signifikant niedrigere Körpergewichte als alle anderen Tiere. Bei den 100 Tage alten Tieren besteht ein signifikanter Unterschied zugunsten der Gruppe, die beide Substanzen verabreicht bekam. Zwischen allen anderen vergleichbaren Gruppen bestehen keine signifikanten Unterschiede.

Tab. 3: Einfluß der durchgeführten Behandlungen auf Körpergewicht (in g) weiblicher Ratten.

		I. Hauptgruppe, 47 Tage behandelt (vom 23.—69. Tag), 70 Tage alte Tiere							
		1	2	3	4	5	6	7	8
Körpergewicht		201,0 ± 4,4 (15)	227,9 ± 6,9 (13)	175,7 ± 4,0 (14)	200,3 ± 4,0 (14)	205,5 ± 4,6 (15)	209,4 ± 5,1 (14)	128,8 ± 1,9 (12)	131,7 ± 2,9 (11)
Tierzahl									
		II. Hauptgruppe, 77 Tage behandelt (vom 23.—99. Tag), 100 Tage alte Tiere							
		1	2	3	4	5	6	7	8
Körpergewicht		235,6 ± 8,6 (12)	252,5 ± 4,7 (14)	222,1 ± 4,7 (15)	242,6 ± 4,9 (14)	247,2 ± 6,1 (13)	230,4 ± 4,0 (14)	143,7 ± 3,0 (15)	159,8 ± 4,6 (13)
Tierzahl									

1 = Intakte Kontrollen (Vehikel allein)
 2 = Kastrierte Kontrollen (Vehikel allein)
 3 = Intakte Tiere + Cyproteron (70 mg/kg/die)
 4 = Intakte Tiere + Testosteronpropionat (4 mg/kg/die)
 5 = Intakte Tiere + Testosteronpropionat (4 mg/kg/die) + Cyproteron (70 mg/kg/die)
 6 = Intakte Tiere + Cyproteronacetat (18 mg/kg/die)
 7 = Kastrierte Tiere + Östradiolbenzoat (2,5 mg/kg/2× wöchentl.)
 8 = Kastrierte Tiere + Östradiolbenzoat (2,5 mg/kg/2× wöchentl.) + Cyproteron (70 mg/kg/die)
 ± = Standardabweichungen des Mittelwertes
 () = Tierzahl

Verknöcherung der Epiphysenfugen

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Abb. 2 dargestellt. Pro Tier wurden die in Tab. 2 aufgeführten 21 Epiphysenfugen oder besondere Abschnitte derselben untersucht. Die verknöcherten Epiphysenfugen werden in Prozent aller untersuchten Epiphysenfugen angegeben.

Bei den 70 Tage alten intakten Kontrolltieren sind 28% der Epiphysenfugen geschlossen. Die kastrierten Tiere weisen eine wesentlich geringere Verknöcherungsrate auf. Behandlung intakter Tiere mit Cyproteron oder Cyproteronacetat verringert die Anzahl der verknöcherten Epiphysenfugen auf etwa die Hälfte der bei intakten Kontrollen beobachteten Verknöcherungsrate. Der durch Testosteronpropionat beschleunigte Epiphysenfugenschluß, mehr als 75% der Epiphysenfugen waren geschlossen, wird durch gleichzeitige Gabe von Cyproteron weitgehend gehemmt. Gegenüber den kastrierten Kontrollen sind bei den Tieren, die mit Östradiol-

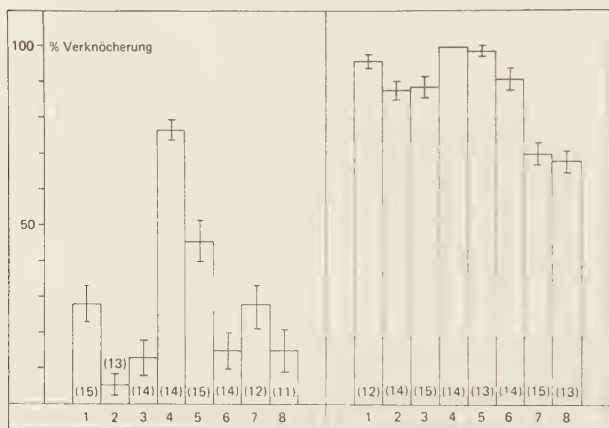


Abb. 2: Einfluß der durchgeführten Behandlungen auf die Verknöcherung von 21 Epiphysenfugen bei weiblichen Ratten (21 verknöcherte Epiphysenfugen = 100%). Linker Bildteil: I. Hauptgruppe — 47 Tage behandelt (vom 23.—69. Tag), 70 Tage alte Tiere. Rechter Bildteil: II. Hauptgruppe — 77 Tage behandelt (vom 23.—99. Tag), 100 Tage alte Tiere. **1** = Intakte Kontrollen (Vehikel allein). **2** = Kastrierte Kontrollen (Vehikel allein). **3** = Intakte Tiere + Cyproteron 70 mg/kg/die. **4** = Intakte Tiere + Testosteronpropionat 4 mg/kg/die. **5** = Intakte Tiere + Testosteronpropionat 4 mg/kg/die + Cyproteron 70 mg/kg/die. **6** = Intakte Tiere + Oestradiolbenzoat 18 mg/kg/die. **7** = Kastrierte Tiere + Oestradiolbenzoat 2,5 mg/kg 2× wöchentl. **8** = Kastrierte Tiere + Oestradiolbenzoat 2,5 mg/kg 2× wöchentl. + Cyproteron 70 mg/kg/die. **I** = Standardabweichung des Mittelwertes, () = Tierzahl.

benzoat behandelt wurden, deutlich mehr Epiphysenfugen geschlossen. Gleichzeitige Behandlung kastrierter Tiere mit Östradiolbenzoat und Cyproteron verringert die Anzahl der verknöcherten Epiphysenfugen um die Hälfte, verglichen mit kastrierten Tieren, die nur Östradiolbenzoat erhielten.

Bei den 100 Tage alten intakten Kontrolltieren sind 96% aller Epiphysenfugen geschlossen, bei den kastrierten Kontrollen sind es etwa 88%. Die mit Cyproteron oder Cyproteronacetat behandelten Tiere haben — verglichen mit den intakten Kontrollen — eine geringere Verknöcherungsrate.

Bei den mit Testosteronpropionat behandelten Ratten sind alle Epiphysenfugen geschlossen. Auch bei den 100 Tage alten Tieren hemmt Cyproteron den Effekt von Testosteronpropionat, wenn auch in geringerem Ausmaß als bei den 70 Tage alten Tieren. Bei den kastrierten Tieren, die mit Östradiolbenzoat und Cyproteron behandelt wurden, sind etwa 70% aller Epiphysenfugen geschlossen.

Die Ergebnisse der Betrachtung der einzelnen untersuchten Epiphysenfugen sind in Tab. 4 aufgeführt. Die Werte in dieser Tabelle geben an, wieviel Prozent der untersuchten Epiphysenfugen eines Knochentyps geschlossen sind.

Die Knochen sind nach der zeitlichen Reihenfolge der Verknöcherung ihrer Epiphysenfugen geordnet (s. auch Tab. 2). In den folgenden Ausführungen wird nur zwischen Knochen mit früher oder später verknöchernden Epiphysenfugen unterschieden (entsprechen etwa Nr. 1—10 bzw. 11—21 in Tab. 2). Bei den 70 Tage alten intakten Kontrolltieren sind etwa 50 bis 80% der früher verknöchernden Epiphysenfugen geschlossen, mit Ausnahme der proximalen Epiphysenfuge des Radius, alle später verknöchernden Epiphysenfugen sind offen. Dagegen sind bei den kastrierten Kontrolltieren die früher verknöchernden Epiphysenfugen noch weitgehend offen.

Cyproteron und Cyproteronacetat bewirken eine Verringerung der Verknöcherungsrate gegenüber intakten Kontrollen. Durch Testosteronpropionat wird der Epiphysenfugenschluß beschleunigt. Alle früher verknöchernden Epiphysenfugen sind geschlossen. Auch bei den später ausreifenden Knochen sind viele Epiphysenfugen verknöchert. Bei gleichzeitiger Gabe von Cyproteron wird dieser Effekt von Testosteronpropionat weitgehend gehemmt. Die Verknöcherungsrate der kastrierten, mit Östradiolbenzoat behandelten Ratten ist wesentlich größer als die der kastrierten Kontrollen. Auch später verknöchernde Epiphysenfugen sind bei einigen Tieren dieser Gruppe geschlossen.

Bei gleichzeitiger Behandlung kastrierter Tiere mit Östradiolbenzoat und Cyproteron sind weniger Epiphysenfugen geschlossen als bei den Tieren, die nur Östradiolbenzoat erhielten.

Bei den 100 Tage alten intakten Kontrollen sind alle früher verknöchernden Epiphysenfugen geschlossen. Die Verknöcherungsrate der später ausreifenden Knochen liegt zwischen

Tab. 4: Einfluß der durchgeführten Behandlungen auf die Verknocherung von 21 Epiphysefnugen bei weiblichen Ratten (Werte in %) verknocherter Epiphysefnugen eines Knochentyps).

Epiphysefnugen		I. Hauptgruppe, 47 Tage behandelt (vom 23.—69. Tag), 70 Tage alte Tiere								II. Hauptgruppe, 77 Tage behandelt (vom 23.—99. Tag), 100 Tage alte Tiere							
		1	2	3	4	5	6	7	8	1	2	3	4	5	6	7	8
prox. Phal.	II, Vorderextremität	80,0	23,1	57,1	100	93,5	42,8	50	27,3	100	100	100	100	100	100	100	100
prox. Phal.	V, Vorderextremität	66,7	23,1	28,6	100	93,5	42,8	58,3	27,3	100	100	100	100	100	100	100	100
Mittelphal.	II, Vorderextremität	53,3	23,1	21,3	100	73,3	35,7	41,7	18,2	100	100	100	100	100	100	100	100
prox. Phal.	IV, Vorderextremität	73,3	23,1	42,8	100	93,5	57,2	66,7	45,5	100	100	100	100	100	100	100	100
prox. Phal.	III, Vorderextremität	80,0	15,4	57,1	100	93,5	50	66,7	36,4	100	100	100	100	100	100	100	100
prox. Phal.	I, Hinterextremität	53,3	0	14,3	100	93,5	28,5	66,7	36,4	100	100	100	100	100	100	100	100
Radius, prox.	Epiphysefnuge	20,0	0	7,1	100	13,3	14,3	0	0	100	100	93,3	100	100	92,8	20	15,4
prox. Phal.	II, Hinterextremität	53,3	0	14,3	100	80	14,3	58,3	27,3	100	100	100	100	100	100	100	100
prox. Phal.	V, Hinterextremität	60	0	14,3	100	80	14,3	58,3	36,4	100	100	100	100	100	100	100	100
prox. Phal.	III, Hinterextremität	53,3	0	14,3	100	80	14,3	58,3	36,4	100	100	100	100	100	100	100	100
Metacarpale	V	0	0	0	100	53,3	0	8,4	0	100	100	100	100	100	100	100	100
prox. Phal.	IV, Hinterextremität	0	0	0	100	53,3	0	41,7	9,1	100	100	100	100	100	100	93,3	84,5
Mittelphal.	II, Hinterextremität	0	0	0	100	33,3	0	8,4	9,1	100	100	100	100	100	100	100	100
Mittelphal.	III, Hinterextremität	0	0	0	100	33,3	0	16,7	9,1	100	100	100	100	100	100	93,3	92,3
Metatarsale	I, dorsale Seite	0	0	0	0	13,3	0	0	0	100	92,7	93,3	100	100	100	93,3	100
Metacarpale	II	0	0	0	42,9	6,7	0	0	0	91,6	100	86,7	100	100	92,8	53,4	53,8
Calcaneus, tibiale Seite		0	0	0	42,9	6,7	0	0	0	100	71,3	60	100	100	85,7	26,7	30,8
Metatarsale	I, plantare Seite	0	0	0	28,6	0	0	0	0	91,6	57,1	66,7	100	92,3	78,6	20	15,4
Metacarpale	III	0	0	0	14,6	0	0	0	0	75	64,2	66,7	100	100	50	13,3	7,7
Fibula, distale Epiphysefnuge		0	0	0	7,1	0	0	0	0	83,3	50	60	100	100	50	26,7	7,7
Metatarsale	II	0	0	0	7,1	0	0	0	0	83,3	7,1	26,7	100	92,3	50	13,3	7,7

Tierzahl (15) (13) (14) (14) (15) (14) (13) (14) (15) (13) (14) (15) (13) (14) (15) (13) (13)

1 = Intakte Kontrollen (Vehikel allein)
2 = Kastrierte Kontrollen (Vehikel allein)
3 = Intakte Tiere + Cyproteron (70 mg/kg/die)
4 = Intakte Tiere + Testosteronpropionat (4 mg/kg/die)
5 = Intakte Tiere + Testosteronpropionat (4 mg/kg/die) + Cyproteron (70 mg/kg/die)

6 = Intakte Tiere + Cyproteronacetat (18 mg/kg/die)
7 = Kastrierte Tiere + Oestradiolbenzoat (2,5 mg/kg 2 × wöchentl.)
8 = Kastrierte Tiere + Oestradiolbenzoat (2,5 mg/kg 2 × wöchentl.)
() = Tierzahl

75 und 100%. Auch bei den kastrierten Kontrollen sind die Epiphysenfugen der früher ausreifenden Knochen vollständig geschlossen, doch ist gegenüber den intakten Kontrollen die Verknöcherungsrate der später ausreifenden Knochen geringer. Verglichen mit den intakten Kontrollen verzögern Cyproteron und Cyproteronacetat den Epiphysenfugenschluß. Allerdings ist dieser Effekt nur bei den später ausreifenden Knochen zu erkennen. Testosteronpropionat beschleunigt den Epiphysenfugenschluß, alle untersuchten Epiphysenfugen waren geschlossen. Gleichzeitige Gabe von Cyproteron hat bei den 100 Tage alten Tieren nur einen geringen Effekt zur Folge. Nur bei einem Tier wurden noch zwei offene Epiphysenfugen gefunden. Bei den kastrierten Tieren, die mit Östradiolbenzoat behandelt wurden, sind bis auf die proximale Epiphysenfuge des Radius alle früher verknöchernden Epiphysenfugen geschlossen. Von den später verknöchernden Epiphysenfugen sind in dieser Gruppe mehr offen als bei intakten und kastrierten Kontrollen. Bei gleichzeitiger Gabe von Cyproteron erscheint dieser Effekt noch verstärkt.

Breite der Epiphysenfugen

Die Messung der Epiphysenfugenbreite wurde an histologischen Schnitten von sechs Knochen durchgeführt. In den folgenden Ausführungen werden drei Gruppen unterschieden:

1. Früher ausreifende Knochen:
proximale Phalangen II und IV der Vorderextremität
2. Später ausreifende Knochen:
Metacarpale III und Metatarsale II
3. Proximale Epiphysenfuge der Tibia und distale Epiphysenfuge des Femur (Epiphysenfugenschluß zwischen 1000. und 1300. Lebenstag).

Aus Tab. 5 a und b sind die Ergebnisse dieser Untersuchungen bzw. der U-Teste zwischen den wichtigsten Gruppen zu sehen. Die Abb. 3 a, b und c veranschaulichen die Ergebnisse an Hand je eines Knochens.

Epiphysenfugen der proximalen Phalangen II und IV der Vorderextremität

Die Epiphysenfugen der 70 Tage alten intakten Kontrollen sind signifikant schmäler als die der kastrierten Kontrollen. Die mit Cyproteron oder Cyproteronacetat behandelten Tiere haben breitere Epiphysenfugen als die intakten Kontrollen, doch sind diese Unterschiede statistisch nicht signifikant. Die mit Testosteronpropionat behandelten Tiere haben die geringste Epiphysenfugenbreite (die Epiphysenfuge der proximalen Phalanx II war bei allen untersuchten Knochen geschlossen). Durch gleichzeitige Gabe von Cyproteron wird dieser Effekt gehemmt. Kastrierte Tiere, die mit Östradiolbenzoat behandelt wurden, hatten schmalere Epiphysenfugen als die kastrierten Kontrollen. Bei gleichzeitiger Gabe von Cyproteron sind die Epiphysenfugen signifikant breiter als bei den Tieren,

die nur Östradiolbenzoat erhielten. Bei allen 100 Tage alten Tieren waren die untersuchten Epiphysenfugen der proximalen Phalangen II und IV geschlossen.

Epiphysenfugen von Metacarpale III und Metatarsale II

Die Epiphysenfugen der 70 Tage alten intakten Kontrolltiere sind schmäler als die der kastrierten Kontrollen. Die mit Cyproteron behandelten Tiere haben etwa gleich breite oder geringfügig schmalere Epiphysenfugen (Metacarpale III) als die intakten Kontrollen. Die Epiphysenfugen der mit Testosteronpropionat behandelten Tiere sind schmäler als die der intakten Kontrollen, die bestehenden Unterschiede sind nicht signifikant. Bei gleichzeitiger Gabe von Cyproteron sind die Epiphysenfugen signifikant schmäler als bei Behandlung mit Testosteronpropionat allein. Bei den mit Cyproteronacetat behandelten Tieren sind die Epiphysenfugen von Metacarpale III signifikant breiter, die von Metatarsale II geringfügig schmäler als die der intakten Kontrollen. Kastrierte, mit Östradiol behandelte Tiere haben signifikant schmalere Epiphysenfugen als die kastrierten Kontrollen. Bei gleichzeitiger Gabe von Cyproteron sind die Epiphysenfugen signifikant breiter als bei den mit Östradiolbenzoat allein behandelten Tieren.

Tab. 5a: Einfluß der durchgeführten Behandlungen auf die Breite von 6 Epiphysenfugen bei weiblichen Tieren

Epiphysenfugen	I. Hauptgruppe, 47 Tage behandelt (vom 23.—69. Tag) 70 Tage alte Tiere		
	1	2	3
prox. Phal. II, Vorderextremität	26,6 ± 9,6 (10)	49,9 ± 5,5 (8)	37,4 ± 4,9 (12)
prox. Phal. IV, Vorderextremität	19,5 ± 8,2 (8)	55,0 ± 4,8 (8)	26,4 ± 6,3 (10)
Metacarpale III	79,2 ± 4,2 (10)	88,6 ± 5,7 (8)	73,6 ± 4,5 (11)
Metatarsale II	98,2 ± 6,0 (9)	130,7 ± 5,5 (8)	102,3 ± 3,9 (12)
Tibia, prox. Epiphysenfuge	180,0 ± 10,6 (12)	206,0 ± 12,0 (11)	170,6 ± 10,3 (10)
Femur, dist. Epiphysenfuge	191,0 ± 12,4 (7)	208,0 ± 8,7 (7)	144,9 ± 10,7 (10)
Epiphysenfugen	II. Hauptgruppe, 77 Tage behandelt (vom 23.—99. Tag), 100 Tage alte Tiere		
	1	2	3
prox. Phal. II, Vorderextremität	alle untersuchten Epiphysenfugen waren geschlossen		
prox. Phal. IV, Vorderextremität			
Metacarpale III			
Metatarsale II			
Tibia, prox. Epiphysenfuge			
Femur, dist. Epiphysenfuge			
	22,2 ± 11,0 (12)	26,0 ± 7,8 (11)	37,1 ± 5,0 (14)
	12,6 ± 9,3 (10)	57,1 ± 3,3 (11)	54,6 ± 4,4 (12)
	99,9 ± 5,8 (12)	98,0 ± 5,7 (11)	85,0 ± 3,4 (14)
	99,0 ± 2,8 (12)	100,1 ± 4,4 (12)	101,9 ± 2,9 (14)

1 = Intakte Kontrollen (Vehikel allein)

2 = Kastrierte Kontrollen (Vehikel allein)

3 = Intakte Tiere + Cyproteron (70 mg/kg/die)

4 = Intakte Tiere + Testosteronpropionat (4 mg/kg/die)

5 = Intakte Tiere + Testosteronpropionat (4 mg/kg/die)
+ Cyproteron (70 mg/kg/die)

Die Epiphysenfugen der 100 Tage alten intakten Kontrollen sind schmaler als die der kastrierten Kontrollen. Die mit Cyproteron oder Cyproteronacetat behandelten Tiere haben signifikant breitere Epiphysenfugen als die intakten Kontrollen. Alle Epiphysenfugen der mit Testosteronpropionat behandelten Tiere sind geschlossen. Ebenfalls geschlossen sind alle untersuchten Epiphysenfugen der Tiere, die Testosteronpropionat und Cyproteron erhielten. Bei den kastrierten Tieren, die mit Östradiolbenzoat behandelt wurden, sind die Epiphysenfugen von Metacarpale III signifikant breiter, die von Metatarsale II schmaler als die der kastrierten Kontrollen. Bei gleichzeitiger Gabe von Cyproteron sind die Epiphysenfugen signifikant breiter als bei Gabe von Östradiolbenzoat allein.

Proximale Epiphysenfuge der Tibia und distale Epiphysenfuge des Femur

Die 70 Tage alten intakten Kontrolltiere haben schmalere Epiphysenfugen als die kastrierten Kontrollen. Die Epiphysenfugen der mit Cyproteron behandelten Tiere sind schmaler als die der intakten Kontrollen. Auch die mit Testosteronpropionat behandelten Tiere haben schmalere Epiphysenfugen als die Kontrollen. Bei zusätzlicher Gabe von Cyproteron sind

Ratten (Werte in μ).

I. Hauptgruppe, 47 Tage behandelt (vom 23.—69. Tag), 70 Tage alte Tiere

4	5	6	7	8
0,0 $\pm$ 0,0 (10)	15,7 $\pm$ 5,4 (10)	49,7 $\pm$ 6,9 (8)	42,8 $\pm$ 7,2 (8)	67,1 $\pm$ 3,4 (8)
8,2 $\pm$ 8,2 (9)	14,5 $\pm$ 5,5 (10)	44,1 $\pm$ 5,1 (9)	34,1 $\pm$ 7,1 (9)	63,8 $\pm$ 3,8 (10)
68,0 $\pm$ 3,8 (8)	52,5 $\pm$ 2,8 (10)	96,2 $\pm$ 3,6 (11)	68,3 $\pm$ 4,0 (8)	89,9 $\pm$ 4,4 (10)
86,8 $\pm$ 4,3 (10)	77,9 $\pm$ 2,9 (12)	91,6 $\pm$ 7,6 (10)	74,2 $\pm$ 3,0 (9)	95,9 $\pm$ 6,3 (10)
154,4 $\pm$ 7,5 (12)	154,5 $\pm$ 9,9 (12)	184,8 $\pm$ 4,9 (12)	117,4 $\pm$ 10,5 (10)	129,5 $\pm$ 7,6 (10)
184,0 $\pm$ 7,6 (11)	152,4 $\pm$ 10,4 (12)	176,7 $\pm$ 14,3 (11)	109,2 $\pm$ 10,0 (8)	135,9 $\pm$ 5,6 (10)

II. Hauptgruppe, 77 Tage behandelt (vom 23.—99. Tag), 100 Tage alte Tiere

4	5	6	7	8
alle untersuchten Epiphysenfugen waren geschlossen				
0,0 $\pm$ 0,0 (14)	0,0 $\pm$ 0,0 (12)	44,9 $\pm$ 10,0 (12)	48,9 $\pm$ 8,7 (12)	50,2 $\pm$ 7,9 (9)
0,0 $\pm$ 0,0 (14)	0,0 $\pm$ 0,0 (14)	64,3 $\pm$ 9,0 (12)	46,3 $\pm$ 6,3 (13)	71,1 $\pm$ 3,8 (11)
106,2 $\pm$ 4,3 (13)	101,8 $\pm$ 4,0 (13)	128,3 $\pm$ 2,8 (14)	99,9 $\pm$ 4,0 (15)	103,7 $\pm$ 6,8 (13)
104,8 $\pm$ 2,3 (11)	103,6 $\pm$ 5,0 (11)	141,2 $\pm$ 5,5 (14)	115,6 $\pm$ 4,1 (15)	119,4 $\pm$ 5,2 (13)

6 = Intakte Tiere + Cyproteronacetat (18 mg/kg/die)

7 = Kastrierte Tiere + Oestradiolbenzoat (2,5 mg/kg/2 $\times$ wöchentl.)

8 = Kastrierte Tiere + Oestradiolbenzoat (2,5 mg/kg/2 $\times$ wöchentl.)
+ Cyproteron (70 mg/kg/die)

$\pm$ = Standardabweichungen des Mittelwertes

() = Anzahl der untersuchten Epiphysenfugen

Tab. 5b: U-Tests zu Tab. 5a.

		I. Hauptgruppe, 47 Tage behandelt (vom 23.—69. Tag), 70 Tage alte Tiere						
Epiphysenfugen		1:2	1:3	1:4	4:5	1:6	2:7	7:8
prox. Phal. II.	Vorderextremität	1<2 (10)	1<3 (—)	1>4 (5)	4<5 (10)	1<6 (—)	2>7 (—)	7<8 (1)
prox. Phal. IV.	Vorderextremität	1<2 (1)	1>3 (—)	1>4 (—)	4<5 (—)	1<6 (2)	2>7 (5)	7<8 (1)
Metacarpale III		1<2 (—)	1<3 (—)	1>4 (5)	4>5 (1)	1<6 (1)	2>7 (1)	7<8 (1)
Metatarsale II		1<2 (1)	1<3 (—)	1>4 (—)	4>5 (10)	1<6 (—)	2>7 (1)	7<8 (1)
Tibia, prox. Epiphysenfuge		1<2 (—)	1<3 (—)	1>4 (10)	4<5 (—)	1<6 (—)	2>7 (1)	7<8 (10)
Femur, dist. Epiphysenfuge		1<2 (—)	1>3 (2)	1>4 (—)	4>5 (5)	1<6 (—)	2>7 (1)	7<8 (2)

		II. Hauptgruppe, 77 Tage behandelt (vom 23.—99. Tag), 100 Tage alte Tiere						
Epiphysenfugen		1:2	1:3	1:4	4:5	1:6	2:7	7:8
alle untersuchten Epiphysenfugen waren geschlossen								
prox. Phal. II.	Vorderextremität	1<2 (—)	1<3 (10)	1>4 (—)	4=5 (—)	1<6 (—)	2<7 (5)	7<8 (—)
prox. Phal. IV.	Vorderextremität	1<2 (1)	1<3 (1)	1>4 (—)	4<5 (—)	1<6 (1)	2>7 (—)	7<8 (1)
Metacarpale III		1<2 (—)	1>3 (5)	1>4 (—)	4>5 (—)	1<6 (1)	2>7 (—)	7<8 (—)
Metatarsale II		1<2 (—)	1<3 (—)	1>4 (—)	4>5 (—)	1<6 (1)	2>7 (2)	7<8 (—)

		() = Testwahrscheinlichkeiten P Signifikanzschlüssel: — = kein signifikanter Unterschied 10 = Signifikanz auf dem 10 ^{0/100} -Niveau (P kleiner / gleich 0,10 / zweiseitiger Test) 5 = Signifikanz auf dem 5 ^{0/100} -Niveau (P kleiner / gleich 0,05 / zweiseitiger Test) 2 = Signifikanz auf dem 2 ^{0/100} -Niveau (P kleiner / gleich 0,02 / zweiseitiger Test) 1 = Signifikanz auf dem 1 ^{0/100} -Niveau (P kleiner / gleich 0,01 / zweiseitiger Test)	
1 =	Intakte Kontrollen (Vehikel allein)		
2 =	Kastrierte Kontrollen (Vehikel allein)		
3 =	Intakte Tiere + Cyproteron (70 mg/kg/die)		
4 =	Intakte Tiere + Testosteronpropionat (4 mg/kg/die)		
5 =	Intakte Tiere + Testosteronpropionat (4 mg/kg/die)		
	+ Cyproteron (70 mg/kg/die)		
6 =	Intakte Tiere + Cyproteronacetat (18 mg/kg/die)		
7 =	Kastrierte Tiere + Oestradiolbenzoat (2,5 mg/kg/2× wöchentl.)		
8 =	Kastrierte Tiere + Oestradiolbenzoat (2,5 mg/kg/2× wöchentl.)		
	+ Cyproteron (70 mg/kg/die)		

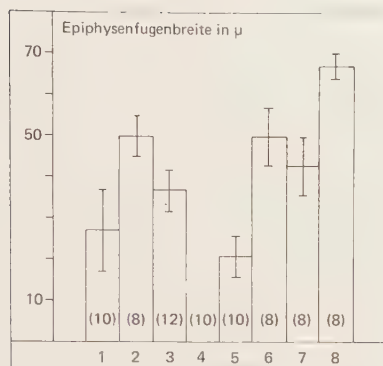


Abb. 3a: Einfluß der durchgeführten Behandlungen auf die Breite der Epiphysenfuge eines früher ausreifenden Knochens (proximale Phalanx II der Vorderextremität) bei weiblichen Ratten. I. Hauptgruppe — 47 Tage behandelt (vom 23.—69. Tage), 70 Tage alte Tiere. Die Epiphysenfuge dieses Knochens war bei allen Tieren der II. Hauptgruppe (100 Tage alte Tiere) geschlossen. Erklärung der Numerierung s. Legende zu Abb. 2.

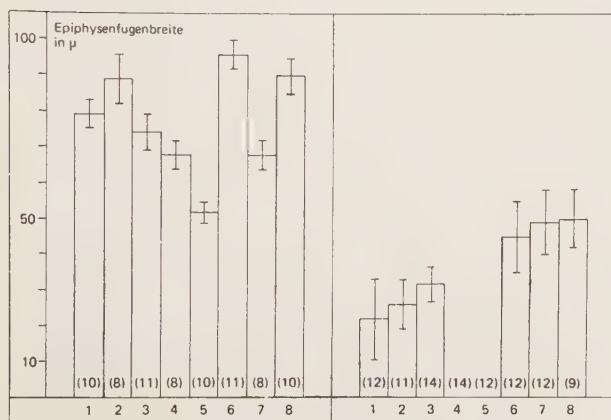


Abb. 3b: Einfluß der durchgeführten Behandlungen auf die Breite der Epiphysenfuge eines später ausreifenden Knochens (Metacarpale III) bei weiblichen Ratten. Linker Bildteil: I. Hauptgruppe — 47 Tage behandelt (vom 23.—69. Tag), 70 Tage alte Tiere. Rechter Bildteil: II. Hauptgruppe — 77 Tage behandelt (vom 23.—99. Tag), 100 Tage alte Tiere. Erklärung der Numerierung s. Legende zu Abb. 2.

die untersuchten Epiphysenfugen der Tibia etwa gleich breit, während die Fugen des Femur schmaler sind als nach Behandlung mit Testosteronpropionat allein. Bei den mit Cyproteronacetat behandelten Tieren bestehen keine Unterschiede im Vergleich zu den intakten Kontrollen. Die mit Östradiolbenzoat behandelten Tiere haben signifikant schmalere Epiphysenfugen als die kastrierten Kontrollen. Nach gleichzeitiger Gabe von Cyproteron wurden signifikant breitere Epiphysenfugen gemessen als nach Behandlung mit Östradiolbenzoat allein. Bei den 100 Tage alten Tieren bestehen keine Unterschiede zwischen den intakten und den kastrierten Kontrollen in der Epiphysenfugenbreite. Die proximalen Epiphysenfugen der Tibia sind nach Behandlung mit Cyproteron signifikant schmaler als die der intakten Kontrollen, an den untersuchten Fugen des Femur dagegen konnte kein Effekt beobachtet werden. Die Epiphysenfugen der mit Testosteronpropionat behandelten Tiere sind geringfügig schmaler als die der intakten Kontrollen. Nach zusätzlicher Gabe von Cyproteron wurden geringfügig schmalere Epiphysenfugen

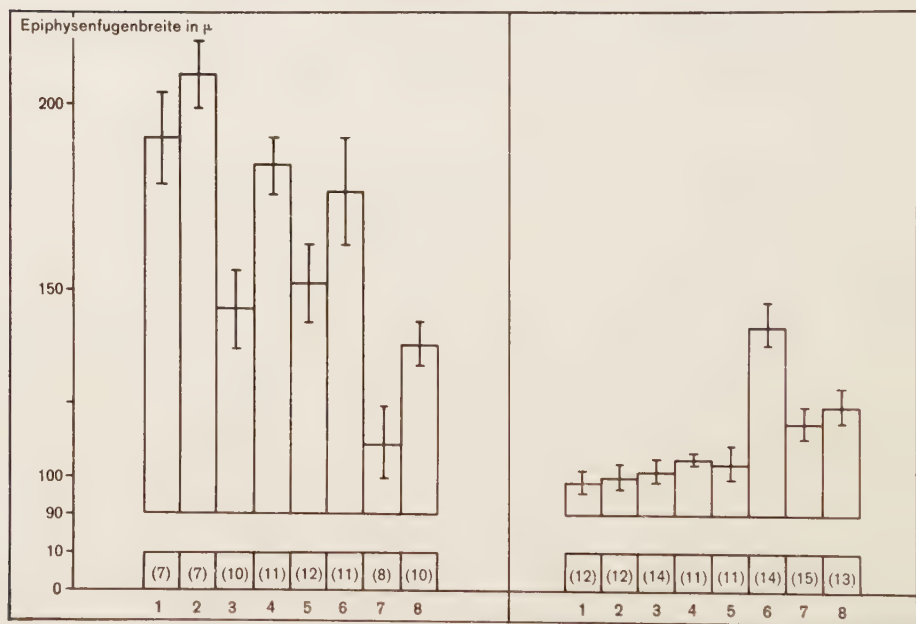


Abb. 3c: Einfluß der durchgeführten Behandlungen auf die Breite der distalen Epiphysenfuge des Femur (Epiphysenfugenschluß zwischen dem 1000. und 1300. Tag) bei weiblichen Ratten. Linker Bildteil: I Hauptgruppe — 47 Tage behandelt (vom 23.—69. Tag), 70 Tage alte Tiere. Rechter Bildteil: II Hauptgruppe — 77 Tage behandelt (vom 23.—99. Tag), 100 Tage alte Tiere. Erklärung der Numerierung s. Legende zu Abb. 2.

gemessen als nach Behandlung mit Testosteronpropionat allein.

Die mit Cyproteronacetat behandelten Tiere hatten die breitesten Epiphysenfugen. Kastrierte Tiere, die mit Östradiolbenzoat behandelt wurden, hatten breitere Fugen als die kastrierten Kontrollen. Nach gleichzeitiger Gabe von Cyproteron konnten noch breitere Epiphysenfugen gemessen werden.

Qualitative histologische Untersuchungen von Epiphysenfugen

Für die histologisch-qualitativen Untersuchungen wurde die Epiphysenfuge von Metatarsale II ausgewählt. Diese Epiphysenfuge ist wegen ihrer spät erfolgenden Verknöcherung und ihres übersichtlichen Aufbaues für histologische Beobachtungen gut geeignet.

70 Tage alte intakte, unbehandelte Tiere (Abb. 4)

Die Zellsäulen stehen regelmäßig. Sie sind durch schmale Streifen wabiger Matrix gut voneinander getrennt. Die hypertrophischen Zellen liegen in 3—4 Schichten übereinander. Die primäre Spongiosa besteht aus zahlreichen zarten Spindeln. Diese gehen in wenige Trabekel der sekundären Spongiosa über, die nicht weit in die Markhöhle hineinreichen.

70 Tage alte kastrierte, unbehandelte Tiere (Abb. 5)

Die Säulen der Knorpelzellen stehen regelmäßig und sind gut voneinander abgegrenzt. Die Schicht der hypertrophischen Zellen besteht aus 4—5 Zellagen. Die hypertrophischen Zellen sind groß und prallrund. Zwischen den Basen der Säulen befindet sich eine lockere Matrix. Der Arrosionsrand ist unregelmäßig. Die zahlreiche primäre Spongiosa geht in wenige plumpe Trabekel der sekundären Spongiosa über, die bald resorbiert werden.

70 Tage alte intakte, mit Cyproteron behandelte Tiere (Abb. 6)

Die Zellen sind in Säulen angeordnet, zwischen denen sich hyaline Matrix befindet. Die Schicht der hypertrophischen Zellen besteht aus drei Lagen. Durch die zahlreiche primäre Spongiosa sieht der Arrosionsrand ausgefranst aus. Die primäre Spongiosa geht in plumpe Trabekel der sekundären Spongiosa über, die aber bald resorbiert werden. Das Bild gleicht dem, das bei den intakten Kontrollen beschrieben wurde.

70 Tage alte intakte, mit Testosteronpropionat behandelte Tiere (Abb. 7)

Die Zellen sind zum Teil in unregelmäßigen Säulen, zum Teil in Zellhaufen angeordnet. Die wenigen hypertrophischen Zellen sind kleiner als die, die bei den intakten Kontrollen gefunden wurden. Zwischen den Zellhaufen oder -säulen befindet sich hyalinisierte Matrix, die in Richtung der Diaphyse in

calcifizierte Matrix übergeht. Der Arrosionsrand erscheint weniger zerklüftet als bei den intakten Kontrollen. Primäre Spongiosa ist weniger vorhanden, aber kräftiger. Sie geht in wenige grobe Trabekel der sekundären Spongiosa über, die in der Nähe der Corticalis ziemlich weit diaphysenwärts reichen.

70 Tage alte intakte, mit Testosteronpropionat und Cyproteron behandelte Tiere (Abb. 8)

Die Zellen sind in nicht sehr regelmäßigen Säulen angeordnet. Bei einigen Epiphysenfugen sind auch nur Zellhaufen vorhanden. Die Schicht der hypertrophischen Zellen, soweit sie noch vorhanden ist, besteht aus zwei Lagen kleinerer Zellen.

Zwischen den Zellen befindet sich hyalinisierte Matrix. Die primäre Spongiosa ist zahlreich und etwas größer als bei den intakten Kontrollen. Sie geht in plumpe, kräftige Trabekel der sekundären Spongiosa über, die nur in der Nähe der Corticalis weiter diaphysenwärts reicht.

70 Tage alte intakte, mit Cyproteronacetat behandelte Tiere (Abb. 9)

Die Zellen sind in regelmäßigen Säulen angeordnet. Die prall-runden hypertrophischen Zellen liegen in drei bis vier Lagen übereinander. Die reichlich zwischen den Zellsäulen befindliche Matrix erscheint locker und wabig. Durch die zahlreiche primäre Spongiosa sieht der Arrosionsrand ausgefranst aus. Die primäre Spongiosa geht in zahlreiche kurze und grobe Trabekel der sekundären Spongiosa über, die nicht weit diaphysenwärts reichen. Das histologische Bild gleicht dem, das bei kastrierten Kontrollen zu sehen ist.

70 Tage alte kastrierte, mit Östradiolbenzoat behandelte Tiere (Abb. 10)

Die Zellsäulen stehen regelmäßig. Die Schicht der hypertrophischen Zellen besteht aus zwei Lagen kleiner Zellen. Die Zellsäulen sind durch breite Streifen hyalinisierter Matrix voneinander getrennt. In Richtung der Diaphyse findet man zunehmend calcifizierte Matrix. Die primäre Spongiosa ist zahlreich und geht in viele kräftige Trabekel der sekundären Spongiosa über. Dieses trabekuläre Netzwerk reicht weit in die Markhöhle hinein.

70 Tage alte kastrierte, mit Östradiolbenzoat und Cyproteron behandelte Tiere (Abb. 11)

Die Knorpelzellen sind in regelmäßigen Säulen angeordnet. Die hypertrophischen Zellen sind rundlich, sie liegen in etwa drei Schichten übereinander. Zwischen den Basen der Säulen ist die Matrix wabig, zwischen den hypertrophischen Zellen befindet sich calcifizierte Matrix. Der Arrosionsrand erscheint durch die zahlreichen Spindeln der primären Spongiosa ausgefranst. Die primäre Spongiosa geht in viele Trabekel der

sekundären Spongiosa über, die sehr weit in die Markhöhle der Diaphyse hineinreicht.

100 Tage alte intakte, unbehandelte Tiere (Abb. 12)

Von 12 untersuchten Epiphysenfugen sind nur noch zwei offen. Bei diesen finden sich einige Zellhaufen, die durch reichlich Matrix voneinander getrennt sind. Hypertrophische Zellen fehlen. Primäre Spongiosa ist selten, nur vereinzelt sind noch Trabekel der sekundären Spongiosa zu entdecken. Bei den anderen Knochen befindet sich an der Stelle der Epiphysenfuge eine durchgehende Knochenplatte, an deren diaphysärer Seite Reste unverkalkter Knorpelmatrix zu finden sind. Gelegentlich entdeckt man auch noch einzelne Knorpelzellen in den Matrixresten. In der Knochenplatte befinden sich viele Osteoklasten. Bei mehreren Knochen sind noch einzelne Trabekel zu sehen.

100 Tage alte kastrierte, unbehandelte Tiere (Abb. 13)

Die Zellen sind teils in Säulen angeordnet, zum Teil liegen sie in Zellhaufen zusammen. Hypertrophische Zellen sind nur selten zu finden. Zwischen den Zellverbänden befindet sich reichlich hyalinisierte Matrix. Gelegentlich sieht man Kapillarschlingen, die in den Knorpel eingedrungen sind und ihn teilweise perforieren. Die primäre Spongiosa ragt nur kurz über den Knorpelrand hinaus und geht in wenige schollige Trabekel der sekundären Spongiosa über.

100 Tage alte intakte, mit Cyproteron behandelte Tiere (Abb. 14)

Die Knorpelzellen sind nur noch bei einigen Epiphysenfugen in Säulen angeordnet. Vorherrschend sind Zellhaufen, die durch reichlich hyaline Matrix voneinander getrennt sind. Hypertrophische Zellen sind nur vereinzelt zu finden. Der Knorpel ist an einigen Stellen von Kapillaren perforiert. Der Arrosionsrand ist zerklüftet. Die primäre Spongiosa geht in wenige kurze Trabekel der sekundären Spongiosa über, die miteinander anastomosieren.

100 Tage alte intakte, mit Testosteronpropionat behandelte Tiere (Abb. 15)

Alle Epiphysenfugen sind geschlossen. An ihrer Stelle befindet sich eine durchgehende Knochenplatte. Bei ca. 30% der untersuchten Knochen ist diese Knochenplatte perforiert, dadurch kommunizieren die Markhöhlen von Epiphyse und Diaphyse. Bei etwa 50% der untersuchten Knochen fanden sich noch Reste der sekundären Spongiosa in Form einzelner Trabekel, die meist mit der Corticalis in Verbindung stehen. Die Knochenplatte sowie die Trabekel sind von zahlreichen Zellen besetzt.

100 Tage alte intakte, mit Testosteronpropionat und Cyproteron behandelte Tiere (Abb. 16)

Eine der zwölf untersuchten Epiphysenfugen war noch teilweise offen. Bei ihr fanden sich einige von Matrix umgebene Knorpelzellhaufen an der diaphysären Seite einer durchgehenden Knochenplatte. Bei allen anderen Knochen befand sich an der Stelle der Epiphysenfuge eine durchgehende Knochenplatte, die keine Perforation aufwies. In der Metaphyse konnten bei allen Knochen noch einige grobe Trabekel der sekundären Spongiosa beobachtet werden.

100 Tage alte intakte, mit Cyproteronacetat behandelte Tiere (Abb. 17)

Die Knorpelzellen liegen vorwiegend in Zellhaufen zusammen. Gelegentlich sieht man auch noch einige unregelmäßige Säulen. Vereinzelt findet man hypertrophische Zellen, die aber nicht so groß wie bei den 70 Tage alten Tieren sind. Zwischen den Zellverbänden befindet sich viel hyaline Matrix, die diaphysenwärts calcifiziert ist. An einigen Stellen ist der Knorpel durch Kapillaren perforiert. Der Arrosionsrand sieht etwas ausgefranst aus. Die primäre Spongiosa geht in wenige kurze Trabekel der sekundären Spongiosa über. Das histologische Bild gleicht dem, das bei den mit Cyproteron behandelten Tieren gefunden wurde.

100 Tage alte kastrierte, mit Östradiolbenzoat behandelte Tiere (Abb. 18)

Die Knorpelzellen sind überwiegend in Säulen angeordnet. Zum Teil liegen aber auch einzelne Zellhaufen vor. Hypertrophische Zellen sind sehr selten zu finden. Zwischen den Zellen befindet sich hyaline Matrix, die in Richtung der Diaphyse in calcifizierte Matrix übergeht. Die primäre Spongiosa ist sehr zahlreich. Die zahlreichen Trabekel der sekundären Spongiosa bilden miteinander ein Netzwerk, das weit in die Markhöhle der Diaphyse reicht.

100 Tage alte kastrierte, mit Östradiolbenzoat und Cyproteron behandelte Tiere (Abb. 19)

Die Zellsäulen stehen regelmäßig. Vereinzelt findet man hypertrophische Zellen. Die zwischen den Säulenbasen befindliche hyalinisierte Matrix wird diaphysenwärts zunehmend calcifiziert. Der Arrosionsrand ist zerklüftet. Die zarte, spindelförmige primäre Spongiosa geht in das trabekuläre Netzwerk der sekundären Spongiosa über, das die Markhöhle der Diaphyse zu einem großen Teil ausfüllt.

Knochenlänge

Die Längenmessungen wurden an fünf Extremitätenknochen durchgeführt. Aus Tab. 6a sind die Ergebnisse dieser Untersuchungen zu ersehen. Die wichtigsten Ergebnisse der U-Teste gibt die Tab. 6b wieder. Die Abb. 20a u. b sollen die Ergebnisse veranschaulichen.



Abb. 4



Abb. 5

Abb. 4 (links): Metatarsale II von 70 Tage alten intakten, unbehandelten weiblichen Ratten (Vergr.: 160 $\times$).
 Abb. 5 (rechts): Metatarsale II von 70 Tage alten kastrierten, unbehandelten weiblichen Ratten (Vergr.: 160 $\times$).

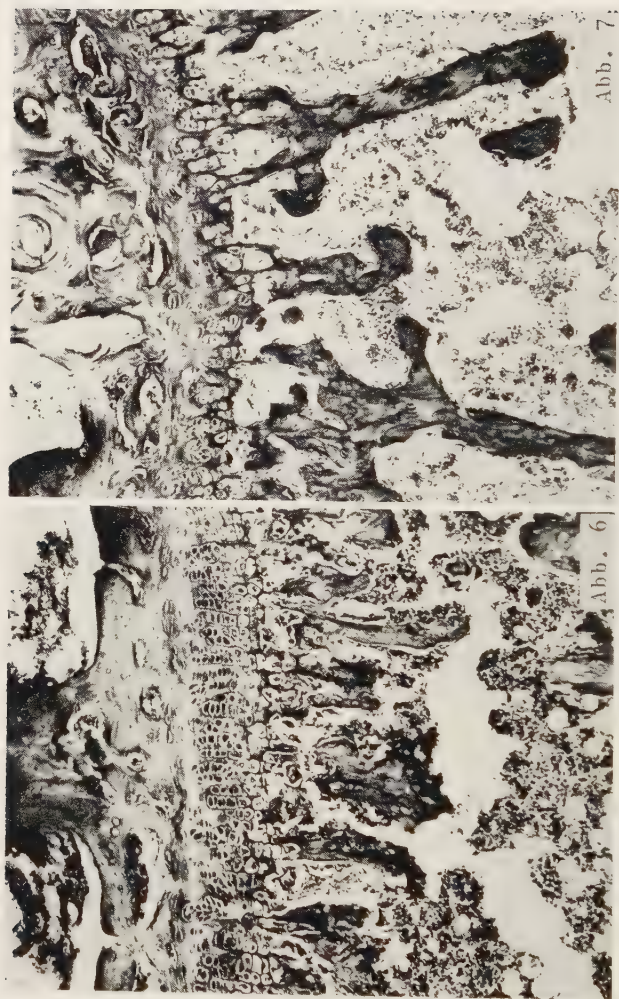


Abb. 6 (links): Metatarsale II von 70 Tage alten intakten weiblichen Ratten unter dem Einfluß von Cyproteron (Vergr.: 160 $\times$).

Abb. 7: (rechts): Metatarsale II von 70 Tage alten intakten weiblichen Ratten unter dem Einfluß von Testosteronpropionat (Vergr.: 160 $\times$).



Abb. 8 (links): Metatarsale II von 70 Tage alten intakten weiblichen Ratten unter dem Einfluß von Testosteronpropionat und Cyproteron (Vergr.: 160 $\times$).
 Abb. 9 (rechts): Metatarsale II von 70 Tage alten intakten weiblichen Ratten unter dem Einfluß von Cyproteronacetat (Vergr.: 160 $\times$).



Abb. 10

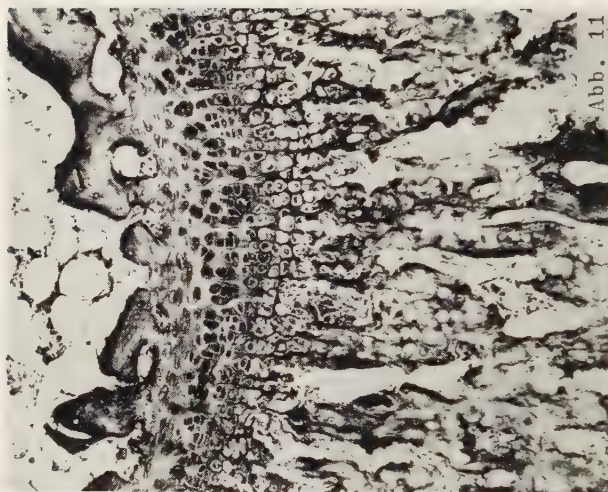


Abb. 11

Abb. 10 (links): Metatarsale II von 70 Tage alten kastrierten weiblichen Ratten unter dem Einfluß von Östradiolbenzoat (Vergr.: 160 $\times$).

Abb. 11 (rechts): Metatarsale II von 70 Tage alten kastrierten weiblichen Ratten unter dem Einfluß von Östradiolbenzoat und Cyproteron (Vergr.: 160 $\times$).



Abb. 12

Abb. 12 (links): Metatarsale II von 100 Tage alten intakten, unbehandelten weiblichen Ratten (Vergr.: 160 $\times$).

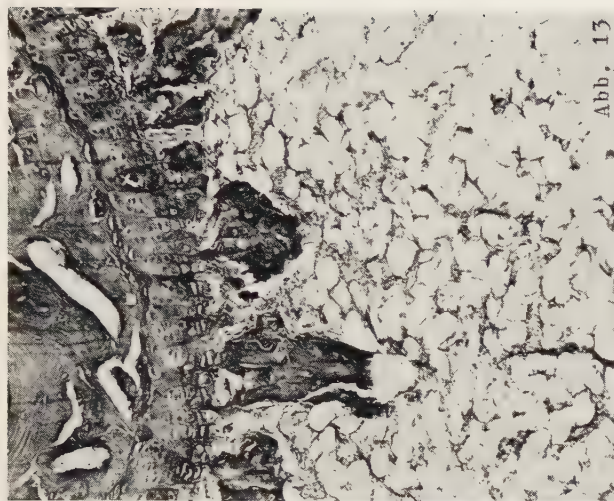


Abb. 13

Abb. 13 (rechts): Metatarsale II von 100 Tage alten kastrierten, unbehandelten weiblichen Ratten (Vergr.: 160 $\times$).

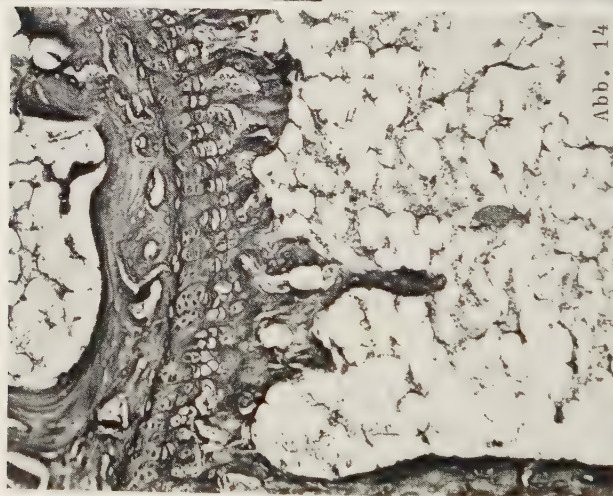


Abb. 14



Abb. 15

Abb. 14 (links): Metatarsale II von 100 Tage alten intakten weiblichen Ratten unter dem Einfluß von Cyproteron (Vergr.: 160 $\times$).

Abb. 15 (rechts): Metatarsale II von 100 Tage alten intakten weiblichen Ratten unter dem Einfluß von Testosteronpropionat (Vergr.: 160 $\times$).

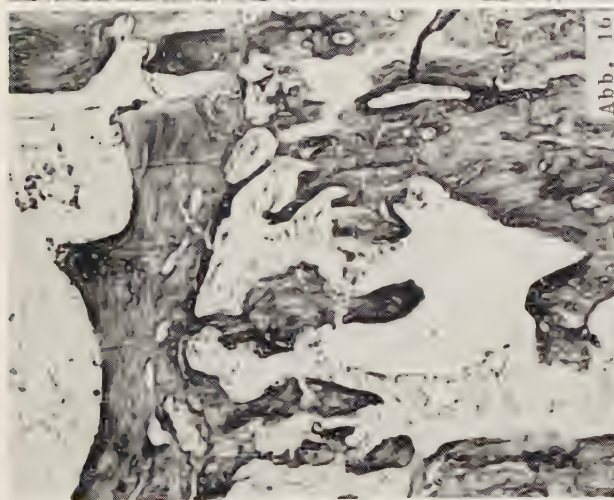


Abb. 16

Abb. 16 (links). Metatarsale II von 100 Tage alten intakten weiblichen Ratten unter dem Einfluss von Testosteronpropionat und Cyproteron (Vergr.: 160 $\times$).

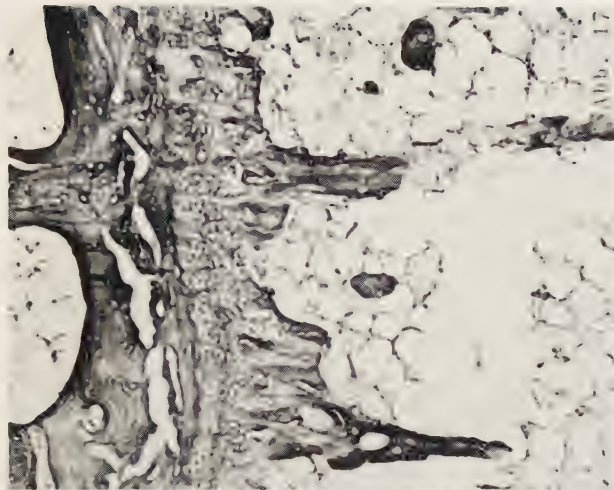


Abb. 17

Abb. 17 (rechts). Metatarsale II von 100 Tage alten intakten weiblichen Ratten unter dem Einfluss von Cyproteronacetat (Vergr.: 160 $\times$).

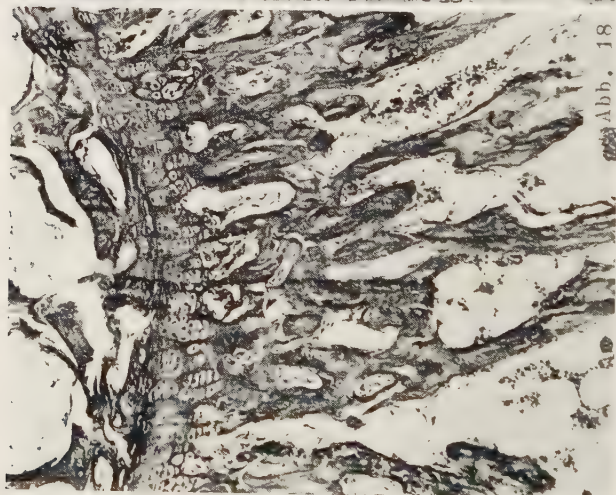


Abb. 18: Metatarsale II von 100 Tage alten kastrierten weiblichen Ratten unter dem Einfluß von Östradiolbenzoat (Vergr.: 160 $\times$).

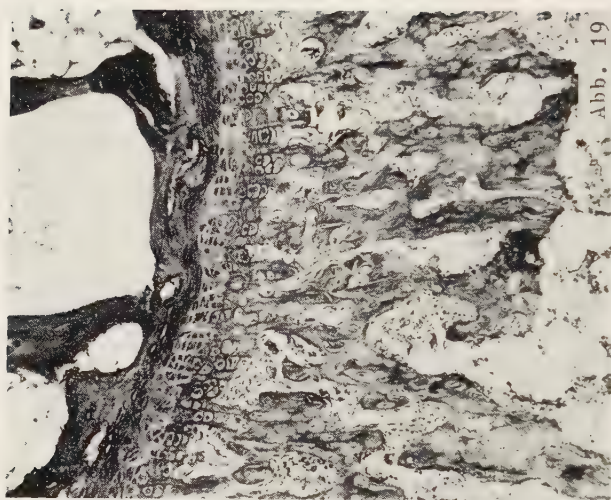


Abb. 19: Metatarsale II von 100 Tage alten kastrierten weiblichen Ratten unter dem Einfluß von Östradiolbenzoat und Cyproteron (Vergr.: 160 $\times$).

Die intakten Kontrolltiere haben signifikant kürzere Knochen als die kastrierten Kontrollen.

Während der Wachstumsphase sind die Knochen der mit Cyproteron behandelten Tiere etwa gleich lang oder geringfügig kürzer als die der intakten Kontrollen. Dagegen konnten nach Beendigung des Knochenwachstums signifikant größere Knochenlängen gemessen werden (proximale Phalangen II und IV der 100 Tage alten Tiere).

Die 70 Tage alten, mit Testosteronpropionat behandelten Ratten haben signifikant längere Knochen als die intakten Kontrollen (eine Ausnahme bildet Metatarsale II, dieser Knochen ist signifikant kürzer). Bei den 100 Tage alten Tieren dieser Gruppe sind die früher ausreifenden Knochen länger, die später ausreifenden Knochen kürzer als die der intakten Kontrollen.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Cyproteron sind die Knochen kürzer als nach Behandlung mit Testosteronpropionat allein. Auch hier bildet Metatarsale II die Ausnahme, dieser Knochen ist bei den 70 und 100 Tage alten Tieren länger als bei den nur mit Testosteronpropionat behandelten Tieren. Die Knochen der mit Cyproteronacetat behandelten Tiere sind länger als die der intakten Kontrollen. Die bestehenden Unterschiede sind zum Teil signifikant.

Die mit Östradioi behandelten, kastrierten Ratten haben signifikant kürzere Knochen als die kastrierten Kontrollen. Bei gleichzeitiger Gabe von Cyproteron sind die Knochen der 70 Tage alten Tiere zum Teil signifikant kürzer als die der kastrierten Kontrollen, während bei den 100 Tage alten Tieren längere Knochen gemessen wurden.

Längenwachstumsrate

Die Längenwachstumsraten wurden bei den 70 Tage alten Tieren an der Epiphysenfuge von Metatarsale III, bei den 100 Tage alten Tieren an der proximalen Epiphysenfuge der Tibia gemessen.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Tab. 7a u. b aufgeführt, sie sollen durch die Abb. 21a u. b veranschaulicht werden.

Die Abb. 22 bis 35 zeigen Fotos von Ausschnitten der untersuchten Metaphysen. In jeder Abbildung werden jeweils zwei Fotos der Gruppen gegenübergestellt, die auch in Tab. 7b miteinander verglichen wurden.

Bei den 70 Tage alten intakten Kontrolltieren sind die Wachstumsraten signifikant kleiner als bei den kastrierten Kontrollen. Die Abnahme der Wachstumsraten zwischen den beiden Markierungsterminen beträgt bei den intakten Kontrollen etwa 30%. (Bei den kastrierten Kontrollen konnten die Wachstumsraten zwischen dem 58. und 63. Tag nicht gemessen werden, da das erste Tetracyclin-Band bereits resorbiert war.) Gegenüber intakten Kontrollen sind die Wachstumsraten der mit Cyproteron oder Cyproteronacetat behandelten Tiere

signifikant größer. Die mit Testosteronpropionat behandelten Tiere haben signifikant kleinere Wachstumsraten als die intakten Kontrollen. Die Abnahme der Wachstumsraten ist in dieser Gruppe mit etwa 50% relativ am höchsten. Gleichzeitige Gabe von Cyproteron hebt den hemmenden Effekt von Testosteronpropionat auf das Wachstum weitgehend auf. Die kastrierten, mit Östradiolbenzoat behandelten Tiere haben die niedrigsten Wachstumsraten. Nach gleichzeitiger Gabe von Cyproteron sind die Wachstumsraten geringfügig größer. Bei beiden Gruppen nehmen die Wachstumsraten zwischen den beiden Markierungsterminen um etwa 40% ab.

Bei den 100 Tage alten intakten Kontrolltieren verringert sich die Wachstumsrate zwischen den beiden Markierungsterminen um ca. 15%. Während der ersten Meßperiode sind die Wachstumsraten der kastrierten Kontrollen nur geringfügig größer als bei den intakten Kontrollen. Doch nimmt das Längenwachstum bei diesen Tieren weniger ab als bei den intakten Kontrollen, so daß in der zweiten Meßperiode größere Wachstumsraten gemessen wurden. Bei den mit Cyproteron behandelten Tieren sind die Wachstumsraten zwischen den beiden ersten Markierungen geringfügig geringer, bei den mit Cyproteronacetat behandelten Tieren geringfügig größer als bei den intakten Kontrollen. Bei beiden Gruppen ver-

Tab. 6a: Einfluß der durchgeführten Behandlungen auf die Länge von 5 Extremitätenknochen bei weib-

Knochen	I. Hauptgruppe, 47 Tage behandelt (vom 23.—26. Tag), 70 Tage alte Tiere		
	1	2	3
prox. Phal. II, Vorderextremität	4,11 ± 0,03 (14)	4,26 ± 0,05 (12)	4,08 ± 0,04 (14)
prox. Phal. IV, Vorderextremität	4,43 ± 0,04 (11)	4,64 ± 0,04 (13)	4,42 ± 0,05 (12)
Metacarpale III	7,40 ± 0,05 (13)	7,61 ± 0,06 (11)	7,25 ± 0,06 (14)
Metatarsale II	14,00 ± 0,10 (10)	14,93 ± 0,06 (12)	13,95 ± 0,11 (14)
Femur	30,0 ± 0,3 (9)	32,0 ± 0,3 (9)	29,5 ± 0,3 (10)
Knochen	II. Hauptgruppe, 77 Tage behandelt (vom 23.—99. Tag), 100 Tage alte Tiere		
	1	2	3
prox. Phal. II, Vorderextremität	4,17 ± 0,03 (10)	4,50 ± 0,03 (14)	4,33 ± 0,03 (14)
prox. Phal. IV, Vorderextremität	4,50 ± 0,05 (11)	4,93 ± 0,03 (14)	4,79 ± 0,03 (13)
Metacarpale III	7,83 ± 0,06 (11)	8,25 ± 0,03 (14)	7,79 ± 0,05 (14)
Metatarsale II	14,14 ± 0,11 (12)	15,26 ± 0,11 (11)	14,15 ± 0,09 (15)
Femur	33,3 ± 0,4 (11)	34,3 ± (14)	33,1 ± 0,2 (12)

1 = Intakte Kontrollen (Vehikel allein)

2 = Kastrierte Kontrollen (Vehikel allein)

3 = Intakte Tiere + Cyproteron (70 mg/kg/die)

4 = Intakte Tiere + Testosteronpropionat (4 mg/kg/die)

5 = Intakte Tiere + Testosteronpropionat (4 mg/kg/die)
+ Cyproteron (70 mg/kg/die)

ringert sich die Wachstumsrate aber nur um 6 bzw. 8%, so daß in der zweiten Meßperiode größere Wachstumsraten gemessen wurden als bei den intakten Kontrollen. Auch bei den 100 Tage alten, mit Testosteronpropionat behandelten Tieren sind die Wachstumsraten geringer und die Abnahme der Wachstumsraten mit 21% größer als bei den intakten Kontrollen. Durch Cyproteron wird auch bei den 100 Tage alten Tieren der Effekt von Testosteronpropionat weitgehend aufgehoben. Die mit Östradiolbenzoat behandelten Tiere haben signifikant niedrigere Wachstumsraten als die kastrierten Kontrollen. Nach gleichzeitiger Gabe von Cyproteron sind die Wachstumsraten größer als bei den Tieren, die nur Östradiolbenzoat erhielten. Die relative Abnahme der Wachstumsraten beträgt in beiden Gruppen etwa 15% und ist damit höher als bei den kastrierten Kontrollen.

Diskussion

Die Einflüsse der durchgeführten Behandlungen sollen nach Knochenreifung und Knochenwachstum getrennt diskutiert werden.

I. Knochenreifung

Die Knochenreifung wurde mit Hilfe der Bestimmung der Verknöcherungsrate, der Messung der Epiphysenfugenbreiten

lichen Ratten (Werte in mm).

I. Hauptgruppe, 47 Tage behandelt (vom 23.—69. Tag), 70 Tage alte Tiere

4	5	6	7	8
4,22±0,03 (14)	4,16±0,03 (15)	4,31±0,06 (14)	4,01±0,02 (12)	3,89±0,03 (12)
4,56±0,05 (11)	4,54±0,03 (14)	4,68±0,05 (13)	4,30±0,03 (11)	4,19±0,03 (11)
7,61±0,06 (12)	7,47±0,06 (15)	7,76±0,07 (14)	6,93±0,07 (10)	7,00±0,04 (10)
13,38±0,08 (14)	13,51±0,12 (15)	14,01±0,13 (14)	12,38±0,08 (10)	12,48±0,04 (11)
31,9 ±0,2 (10)	31,0 ±0,3 (14)	31,3 ±0,3 (10)	27,3 ±0,2 (11)	26,8 ±0,1 (10)

II. Hauptgruppe, 77 Tage behandelt (vom 23.—99. Tag), 100 Tage alte Tiere

4	5	6	7	8
4,27±0,03 (14)	4,17±0,04 (13)	4,28±0,03 (14)	4,00±0,03 (15)	4,03±0,04 (12)
4,62±0,03 (13)	4,63±0,02 (12)	4,79±0,03 (11)	4,44±0,03 (15)	4,52±0,03 (11)
7,73±0,03 (13)	7,58±0,03 (12)	7,87±0,04 (12)	7,14±0,02 (15)	7,15±0,06 (10)
13,43±0,07 (14)	13,56±0,08 (13)	14,18±0,05 (14)	12,49±0,06 (13)	12,60±0,06 (13)
32,9 ±0,1 (14)	32,8 ±0,2 (11)	33,2 ±0,1 (11)	28,3 ±0,2 (11)	28,7 ±0,1 (10)

6 = Intakte Tiere + Cyproteronacetat (18 mg/kg/die)

7 = Kastrierte Tiere + Oestradiolbenzoat (2,5 mg/kg/2× wöchentl.)

8 = Kastrierte Tiere + Oestradiolbenzoat (2,5 mg/kg/2× wöchentl.)
+ Cyproteron (70 mg/kg/die)

± = Standardabweichungen des Mittelwertes

() = Anzahl der Knochen

Tab. 6 b: U-Tests zu Tab. 6 a.

Knochen	I. Hauptgruppe, 47 Tage behandelt (vom 23.—69. Tag), 70 Tage alte Tiere						
	1:2	1:3	1:4	4:5	1:6	2:7	7:8
prox. Phal. II, Vorderextremität	1<2 (5)	1>3 (—)	1<4 (10)	4>5 (—)	1<6 (1)	2>7 (1)	7>8 (1)
prox. Phal. IV, Vorderextremität	1<2 (1)	1>3 (—)	1<4 (5)	4>5 (—)	1<6 (1)	2>7 (1)	7>8 (5)
Metacarpale III	1<2 (1)	1>3 (5)	1<4 (1)	4>5 (—)	1<6 (1)	2>7 (1)	7>8 (—)
Metatarsale II	1<2 (1)	1>3 (—)	1<4 (1)	4<5 (—)	1<6 (—)	2>7 (1)	7>8 (—)
Femur	1<2 (1)	1>3 (5)	1<4 (1)	4>5 (5)	1<6 (—)	2>7 (1)	7>8 (5)
Knochen	II. Hauptgruppe, 77 Tage behandelt (vom 23.—99. Tag), 100 Tage alte Tiere						
	1:2	1:3	1:4	4:5	1:6	2:7	7:8
prox. Phal. II, Vorderextremität	1<2 (1)	1>3 (1)	1<4 (10)	4>5 (10)	1<6 (—)	2>7 (1)	7<8 (—)
prox. Phal. IV, Vorderextremität	1<2 (1)	1>3 (—)	1<4 (10)	4<5 (—)	1<6 (1)	2>7 (1)	7<8 (5)
Metacarpale III	1<2 (1)	1>3 (—)	1<4 (10)	4>5 (1)	1<6 (—)	2>7 (1)	7<8 (—)
Metatarsale II	1<2 (1)	1>3 (—)	1<4 (1)	4<5 (—)	1<6 (—)	2>7 (1)	7<8 (—)
Femur	1<2 (1)	1>3 (—)	1<4 (—)	4>5 (—)	1>6 (—)	2>7 (1)	7<8 (—)
() = Testwahrscheinlichkeiten Signifikanzschlüssel — = kein signifikanter Unterschied 10 (P größer 0,10/zweiseitiger Test) 5 (P kleiner/gleich 0,10/zweiseitiger Test) 2 (P kleiner, gleich 0,05/zweiseitiger Test) 1 (P kleiner/gleich 0,02/zweiseitiger Test) (P kleiner/gleich 0,01/zweiseitiger Test)							
1 = Intakte Kontrollen (Vehikel allein)							
2 = Kastrierte Kontrollen (Vehikel allein)							
3 = Intakte Tiere + Cyproteron (70 mg/kg/d)							
4 = Intakte Tiere + Testosteronpropionat (4 mg/kg/d)							
5 = Intakte Tiere + Testosteronpropionat (4 mg/kg/d) + Cyproteron (70 mg/kg/d)							
6 = Intakte Tiere + Cyproteronacetat (18 mg/kg/d)							
7 = Kastrierte Tiere + Oestradiolbenzoat (2,5 mg/kg/2 × wöchentlich)							
8 = Kastrierte Tiere + Oestradiolbenzoat (2,5 mg/kg/2 × wöchentlich) + Cyproteron (70 mg/kg/d)							

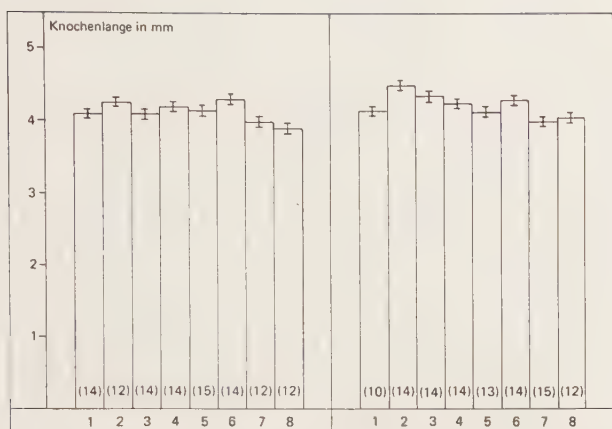


Abb. 20a: Einfluß der durchgeführten Behandlungen auf die Länge eines früher ausreifenden Knochens (proximale Phalanx II der Vorderextremität) bei weiblichen Ratten. Linker Bildteil: I. Hauptgruppe — 47 Tage behandelt (vom 23.—60. Tag), 70 Tage alte Tiere. Rechter Bildteil: II. Hauptgruppe — 77 Tage behandelt (vom 23.—99. Tag), 100 Tage alte Tiere. Erklärung der Numerierung s. Legende zu Abb. 2.

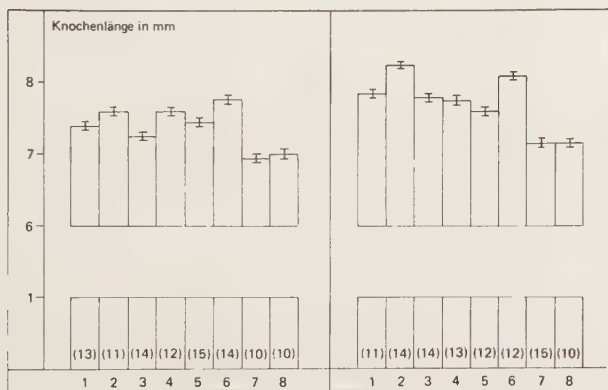


Abb. 20b: Einfluß der durchgeführten Behandlungen auf die Länge eines später ausreifenden Knochens (Metacarpale III) bei weiblichen Ratten. Linker Bildteil: I. Hauptgruppe — 47 Tage behandelt (vom 23.—69. Tag), 70 Tage alte Tiere. Rechter Bildteil: II. Hauptgruppe — 77 Tage behandelt (vom 23.—99. Tag), 100 Tage alte Tiere. Erklärung der Numerierung s. Legende zu Abb. 2.

Tab. 7b: U-Tests zu Tab. 7a.

Wachstumsraten an der Epiphysenfuge von Metatarsale III	I. Hauptgruppe, 47 Tage behandelt (vom 23.—69. Tag), 70 Tage alte Tiere						
	1: 2	1: 3	1: 4	4: 5	1: 6	2: 7	7: 8
zwischen 58. und 63. Tag	—	1<3 (1)	1>4 (1)	4<5 (1)	1<6 (1)	—	7<8 (—)
zwischen 63. und 68. Tag	1<2 (1)	1<3 (1)	1>4 (1)	4<5 (1)	1<6 (1)	2>7 (1)	7<8 (—)
Wachstumsraten an der proximalen Epiphysenfuge der Tibia	II. Hauptgruppe, 77 Tage behandelt (vom 23.—99. Tag), 100 Tage alte Tiere						
	1: 2	1: 3	1: 4	4: 5	1: 6	2: 7	7: 8
zwischen 88. und 93. Tag	1<2 (—)	1>3 (—)	1>4 (1)	4<5 (1)	1<6 (—)	2>7 (1)	7<8 (1)
zwischen 93. und 98. Tag	1<2 (10)	1<3 (—)	1>4 (1)	4<5 (1)	1<6 (1)	2>7 (1)	7<8 (5)

1 = Intakte Kontrollen (Vehikel allein)
2 = Kastrierte Kontrollen (Vehikel allein)
3 = Intakte Tiere + Cyproteron (70 mg/kg/die)
4 = Intakte Tiere + Testosteronpropionat (4 mg/kg/die)
5 = Intakte Tiere + Testosteronpropionat (4 mg/kg/die) + Cyproteron (70 mg/kg/die)
6 = Intakte Tiere + Cyproteronacetat (18 mg/kg/die)
7 = Kastrierte Tiere + Oestradiolbenzoat (2,5 mg/kg/2× wöchentl.)
8 = Kastrierte Tiere + Oestradiolbenzoat (2,5 mg/kg/2× wöchentl.) + Cyproteron (70 mg/kg/die)

() = Testwahrscheinlichkeiten P
Signifikanzschlüssel:
— = kein signifikanter Unterschied
(P größer 0,10 / zweiseitiger Test)
10 = Signifikanz auf dem 10%-Niveau
(P kleiner / gleich 0,10 / zweiseitiger Test)
5 = Signifikanz auf dem 5%-Niveau
(P kleiner / gleich 0,05 / zweiseitiger Test)
2 = Signifikanz auf dem 2%-Niveau
(P kleiner / gleich 0,02 / zweiseitiger Test)
1 = Signifikanz auf dem 1%-Niveau
(P kleiner / gleich 0,01 / zweiseitiger Test)

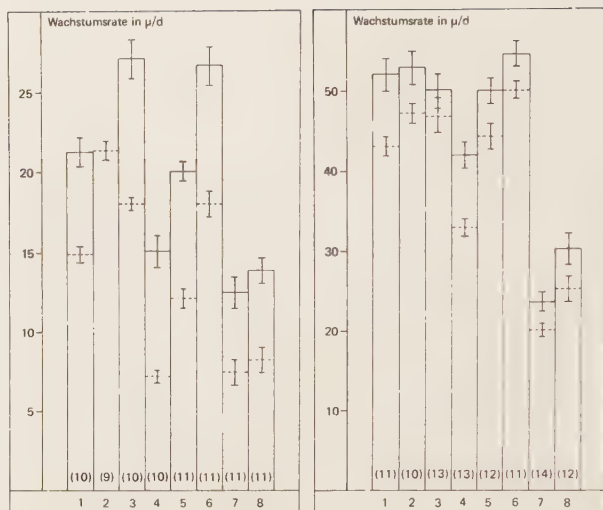


Abb. 21: Einfluß der durchgeführten Behandlungen auf die Längenwachstumsrate der Epiphysenfuge von Metatarsale III (links) und der proximalen Epiphysenfuge der Tibia (rechts) bei weiblichen Ratten. Links: I. Hauptgruppe — 47 Tage behandelt (vom 23.—69. Tag), 70 Tage alte Tiere. Rechts: II. Hauptgruppe — 77 Tage behandelt (vom 23.—99. Tag), 70 Tage alte Tiere. Erklärung d. Num. s. Leg. zu Abb. 2. ——— Wachstumsrate zwischen 58. u. 63. Tag, ——— Wachstumsrate zwischen 63. u. 68. Tag, jew. für Metatarsale III. ——— Wachstumsrate zwischen 88. u. 93. Tag, ——— Wachstumsrate zwischen 93. u. 98. Tag, jew. für Tibia.

und der histologischen Beobachtung von Epiphysenfugen untersucht.

Ovarektomie infantiler Nager hat während der Wachstumsphase eine verstärkte Proliferation der Zellen des Epiphysenfugenknorpels zur Folge. Gegen Ende der Wachstumsphase kommt es zu einer Verzögerung der regressiven und resorptiven Prozesse an der Epiphysenfuge, deren Folge der verspätete Epiphysenfugenschluß ist (Sellheim 1899, Silberberg u. Silberberg 1941 a, 1946, 1956). Die Ergebnisse dieser Arbeit stimmen mit den in der Literatur dargestellten Befunden überein, Ovarektomie infantiler Ratten verzögert die Knochenreifung.

Androgene hemmen bei weiblichen Nagern die Proliferation des Epiphysenfugenknorpels und beschleunigen die Degeneration der Knorpelzellen und -matrix. Außerdem hat Behandlung mit Androgenen eine verfrühte Perforation des Epiphysenfugenknorpels zur Folge (Silberberg u. Silberberg 1941 a und b, 1946). Diese Prozesse führen zu einer Ver-



Abb. 22a u. b: Ausschnitt aus der Metaphyse von Metatarsale III (I. Hauptgruppe, 70 Tage alte Ratten).

Abb. 22a: Intakte, unbehandelte weibliche Ratten.

Abb. 22b: Kastrierte, unbehandelte weibliche Ratten (Vergr.: 160 $\times$).

ringerung der Epiphysenfugenbreite und zum beschleunigten Schluß der Epiphysenfuge (Joss et al. 1963 b).

Alle in dieser Arbeit erhobenen Befunde stimmen mit den in der Literatur dargestellten überein. Androgene beschleunigen bei infantilen weiblichen Ratten die Knochenreifung.

Werden weibliche Nager mit Östrogenen behandelt, so kommt es an den Epiphysenfugen, die sich in der Wachstumsphase befinden, zu einer Hemmung der Proliferation und zu verfrühter Alterung des Epiphysenfugenknorpels. In der Ver-

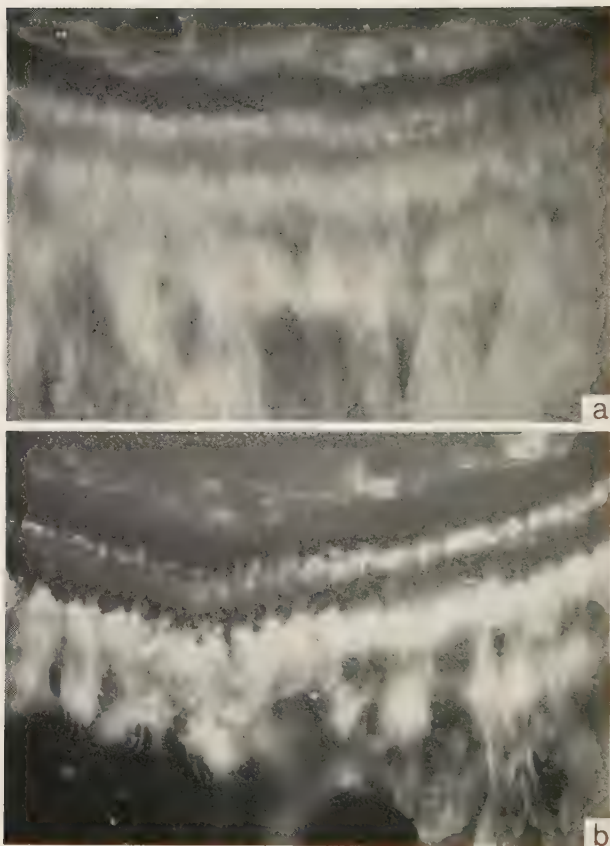


Abb. 23a u. b: Ausschnitt aus der Metaphyse von Metatarsale III (I. Hauptgruppe, 70 Tage alte Ratten).

Abb.23a: Intakte, unbehandelte weibliche Ratten.

Abb. 23b: Intakte weibliche Ratten unter dem Einfluß von Cyproteron (Vergr.: 160×).

knöcherungsphase hemmen zugeführte Östrogene die resorptiven Prozesse am Epiphysenfugenknorpel (Silberberg u. Silberberg 1941 a, 1943). Bei hohen Dosierungen kann es daher zu einem verzögerten Epiphysenfugenschluß kommen. Es findet aber wegen der Hemmung der proliferativen Prozesse kein Längenwachstum mehr statt.

Die hier dargestellten Befunde aus der Literatur stimmen mit den Ergebnissen dieser Arbeit überein. So waren die Epiphysenfugen, die sich in der Wachstumsphase befanden,

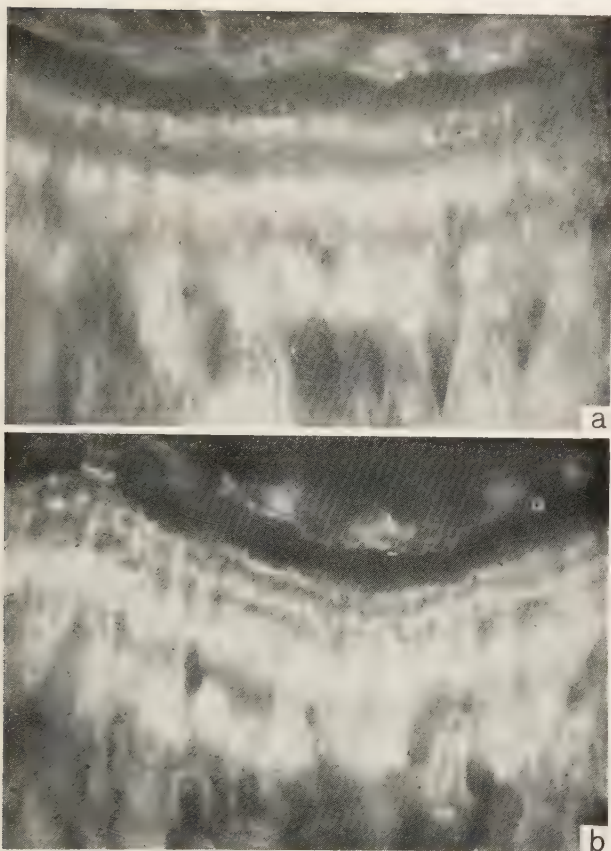


Abb. 24a u. b: Ausschnitt aus der Metaphyse von Metatarsale II (I. Hauptgruppe, 70 Tage alte Ratten).

Abb. 24a: Intakte, unbehandelte weibliche Ratten.

Abb. 24b: Intakte weibliche Ratten unter dem Einfluß von Testosteronpropionat (Vergr.: 160 $\times$).

schmäler als die der Kontrollen, während die in der Verknöcherungsphase befindlichen Epiphysenfugen breiter waren. Auch die geringe Verknöcherungsrate bei den 100 Tage alten Ratten wird durch die beschriebene Hemmung der Resorption des Epiphysenfugenknorpels hervorgerufen, die ihre Ursache in der relativ hohen Dosierung von Östradiolbenzoat hat. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß Östradiolbenzoat die Knochenreife beschleunigt.

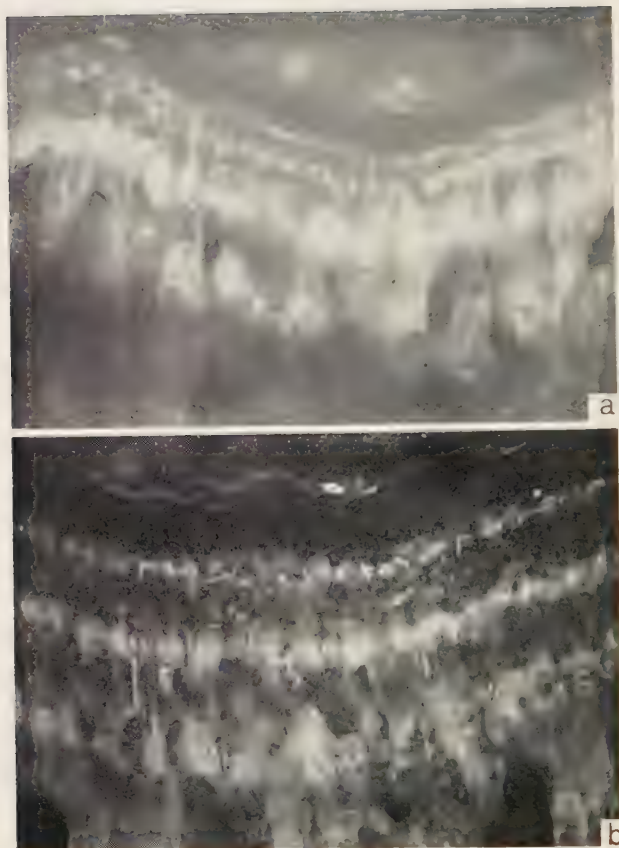


Abb. 25a u. b: Ausschnitt aus der Metaphyse von Metatarsale III (I. Hauptgruppe, 70 Tage alte Ratten).

Abb. 25a: Intakte weibliche Ratten unter dem Einfluß von Testosteronpropionat.

Abb. 25b: Intakte weibliche Ratten unter dem Einfluß von Testosteronpropionat und Cyproteron (Vergr.: 160 $\times$).

Die Einflüsse der Antiandrogene auf die Knochenreifung sollen an Hand der einzelnen Untersuchungsmethoden diskutiert werden.

1. Verknöcherung der Epiphysenfugen

Cyproteron und Cyproteronacetat verzögern bei intakten weiblichen Ratten den Epiphysenfugenschluß. Der Effekt von Testosteronpropionat, den Epiphysenschluß zu beschleunigen,

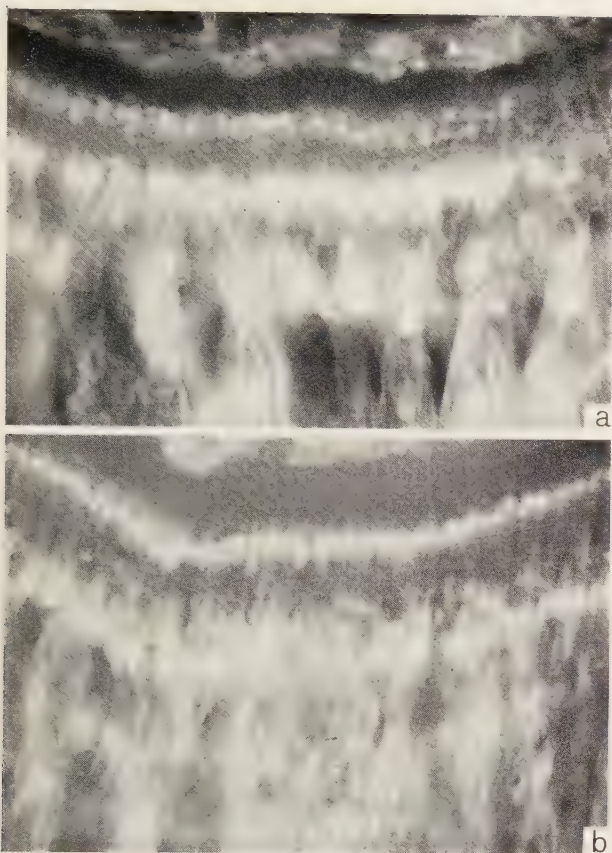


Abb. 26a u. b: Ausschnitt aus der Metaphyse von Metatarsale III (I. Hauptgruppe, 70 Tage alte Ratten).

Abb. 26a: Intakte, unbehandelte weibliche Ratten.

Abb. 26b: Intakte weibliche Ratten unter dem Einfluß von Cyproteronacetat (Vergr.: 160 $\times$).

nigen, wird durch Cyproteron weitgehend aufgehoben. Kastrierte Tiere, die mit Östradiolbenzoat behandelt wurden, hatten bei gleichzeitiger Gabe von Cyproteron geringere Verknöcherungsraten als die Tiere, die nur Östradiolbenzoat erhielten.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind einheitlich. Die hier dargestellten Befunde haben ihre Ursache wahrscheinlich in einer durch Cyproteron und Cyproteronacetat verursachten

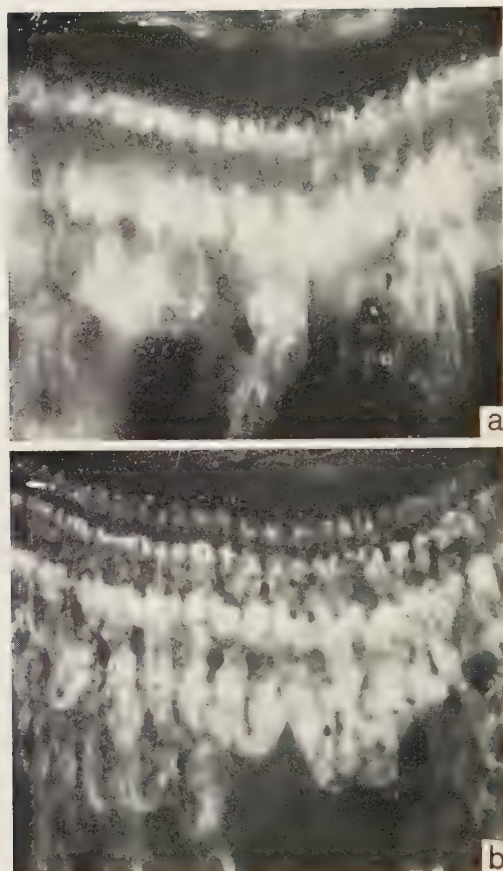


Abb. 27a u. b: Ausschnitt aus der Metaphyse von Metatarsale III (I. Hauptgruppe, 70 Tage alte Ratten).

Abb. 27a: Kastrierte, unbehandelte weibliche Ratten.

Abb. 27b: Kastrierte weibliche Ratten unter dem Einfluß von Östradiolbenzoat (Vergr.: 160 $\times$).

Hemmung der endogenen bzw. exogenen Androgene, die den Epiphysenfugenschluß zum Teil bewirken bzw. beschleunigen. Der Einfluß der beiden Substanzen wird bei einzelnen Knochen und zu verschiedenen Zeiten nicht immer deutlich. Dazu muß prinzipiell gesagt werden, daß der Einfluß einer Behandlung auf den Epiphysenfugenschluß nur in der Verknöcherungsphase der Epiphysenfuge selbst sicher zu beurteilen ist.

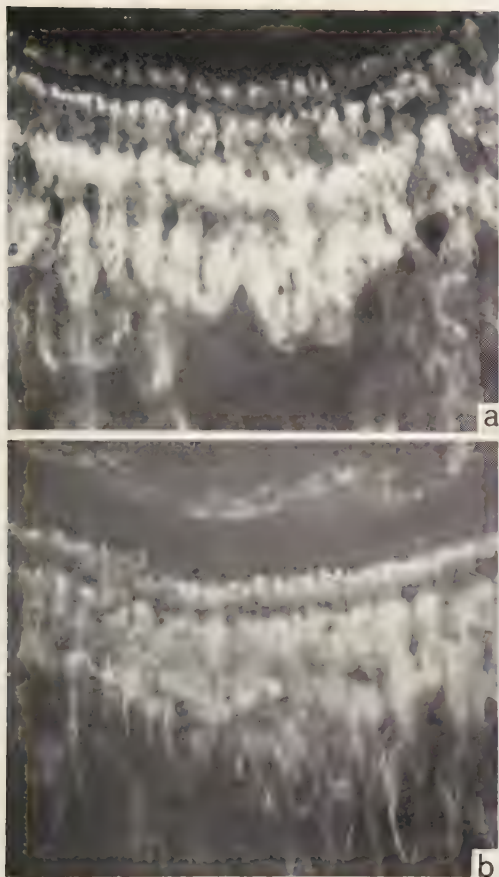


Abb. 28a u. b: Ausschnitt aus der Metaphyse von Metatarsale III (I. Hauptgruppe, 70 Tage alte Ratten).

Abb. 28a: Kastrierte weibliche Ratten unter dem Einfluß von Östradiolbenzoat.

Abb. 28b: Kastrierte weibliche Ratten unter dem Einfluß von Östradiolbenzoat und Cyproteron (Vergr.: 160 $\times$).

2. Epiphysenfugenbreite

Die in der Verknöcherungsphase befindlichen Epiphysenfugen sind breiter als die der intakten Kontrollen. Diese Befunde haben ihre Ursache wahrscheinlich in der Hemmung der endogenen Androgene durch Cyproteron. Dabei geht auch die größere Anzahl der noch offenen Fugen in die Ergebnisse ein. Die schmalere Epiphysenfugenbreite der Knochen, die sich in der

Wachstumsphase befinden, könnten möglicherweise durch eine „antianabole“ Wirkung von Cyproteron verursacht werden, da Antiandrogene neben der sexualspezifischen Wirkung auch die proteinanabole Wirkung der Androgene hemmen (Neumann et al. 1966 b).

Hertel et al. (1969) fanden bei männlichen Ratten, die mit Cyproteronacetat behandelt wurden, schmalere Epiphysenfugen als bei intakten Kontrollen und erklärten diese Befunde mit der „antianabolen“ Wirkung von Cyproteronacetat. Ein eindeutiger „antianaboler“ Effekt von Cyproteron ließ sich in der vorliegenden Arbeit nicht nachweisen. Möglicherweise ist die zentrale Wirkung von Cyproteron für die schmalere Epiphysenfugen in der Wachstumsphase verantwortlich. Cyproteron führt zu einer gesteigerten Sekretion von Gonadotropinen, indem es die hemmende Wirkung der endogenen Androgene auf die Sekretion von Gonadotropinen verringert (von Berswordt-Wallrabe u. Neumann 1967, 1968). Dadurch kommt es bei intakten Tieren zu einer gesteigerten Sekretion von Östrogenen, die die proliferativen Vorgänge an der Epi-

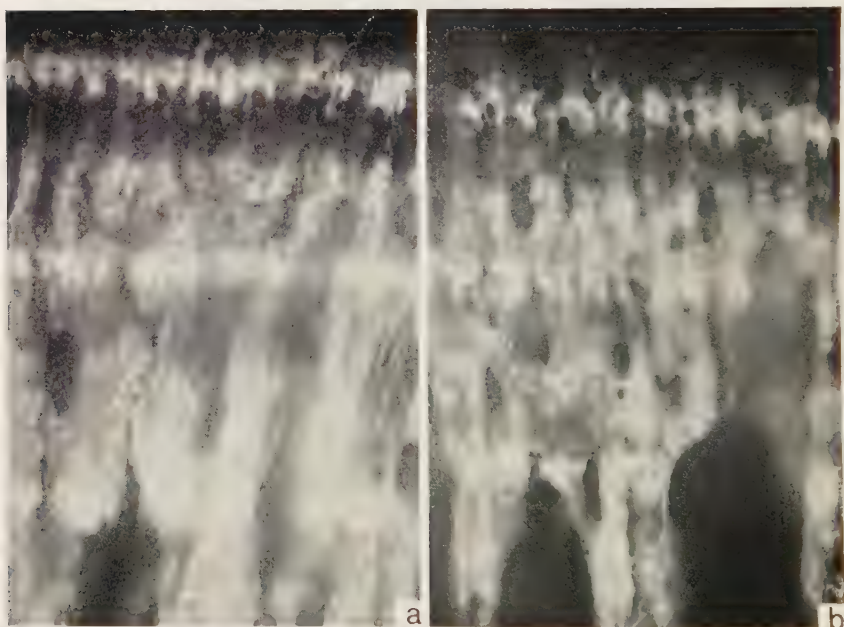


Abb 29a u. b: Ausschnitt aus der proximalen Metaphyse der Tibia (II. Hauptgruppe, 100 Tage alten Ratten).

Abb. 29a: Intakte, unbehandelte weibliche Ratten.

Abb. 29b: Kastrierte, unbehandelte weibliche Ratten (Vergr.: 160×).

physenfuge hemmen und damit zu schmaleren Epiphysenfugen führen.

Ähnliche Befunde wie bei den mit Cyproteron behandelten Tieren wurden auch bei gleichzeitiger Behandlung mit Testosteronpropionat und Cyproteron erhoben. Die in der Verknöcherungsphase befindlichen Epiphysenfugen waren breiter als die der nur mit Testosteronpropionat behandelten Tiere. Ursache dafür ist wahrscheinlich wieder die periphere antiandrogene Wirkung von Cyproteron. Die schmaleren Epiphysenfugen der in der Wachstumsphase befindlichen Knochen werden wahrscheinlich ebenfalls durch die zentrale Wirkung von Cyproteron verursacht. In diesem Falle führt Cyproteron zu einer teilweisen Aufhebung der durch Testosteronpropionat verursachten Blockade der Gonadotropinsekretion. Daraus resultiert eine gesteigerte Östrogensekretion mit den oben beschriebenen Folgen. Eine „antianabole“ Wirkung von Cyproteron konnte auch in dieser Gruppe nicht nachgewiesen werden.

Kastrierte Tiere, die mit Östradiolbenzoat und Cyproteron behandelt wurden, hatten sowohl in der Verknöcherungsphase

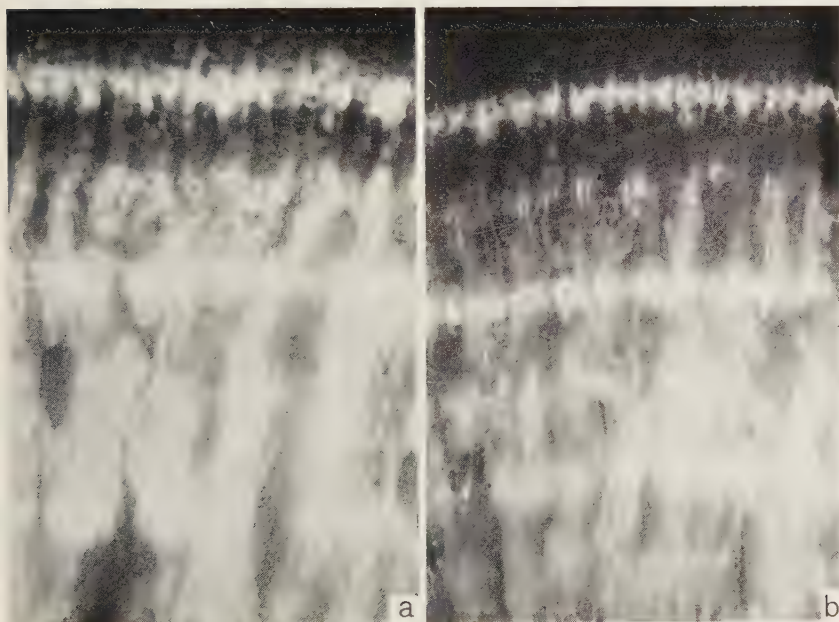


Abb. 30a u. b: Ausschnitt aus der proximalen Metaphyse der Tibia (II. Hauptgruppe, 100 Tage alte Ratten).

Abb. 30a: Intakte, unbehandelte weibliche Ratten.

Abb. 30b: Intakte weibliche Ratten unter dem Einfluß von Cyproteron (Vergr.: 160 $\times$).

als auch in der Wachstumsphase breitere Epiphysenfugen als die nur mit Östradiolbenzoat behandelten Tiere. Am deutlichsten trat dieser Effekt bei den verknöchernden Epiphysenfugen auf. Die Ursache dafür ist wahrscheinlich wieder die Hemmung der in der Nebennierenrinde gebildeten Androgene durch Cyproteron. Im Gegensatz zu den vorher diskutierten Ergebnissen ist in dieser Gruppe keine zentrale Wirkung von Cyproteron zu erwarten. Da Cyproteron keine antiöstrogene Wirkung besitzt, ist kein Effekt auf die durch Östradiolbenzoat verursachte Blockade der Gonadotropinsekretion zu erreichen. Außerdem hätte eine gesteigerte Gonadotropinsekretion auch keine Wirkung, da die Zielorgane der Gonadotropine, die Ovarien, fehlen.

Intakte, mit Cyproteronacetat behandelte Ratten hatten in der Verknöcherungsphase breitere Epiphysenfugen als die intakten Kontrollen. Ursache dafür ist wahrscheinlich die periphere antiandrogene Wirkung von Cyproteronacetat. Im Gegensatz zu den Tieren, die mit Cyproteron behandelt wurden, findet man in dieser Gruppe auch bei den wachsenden

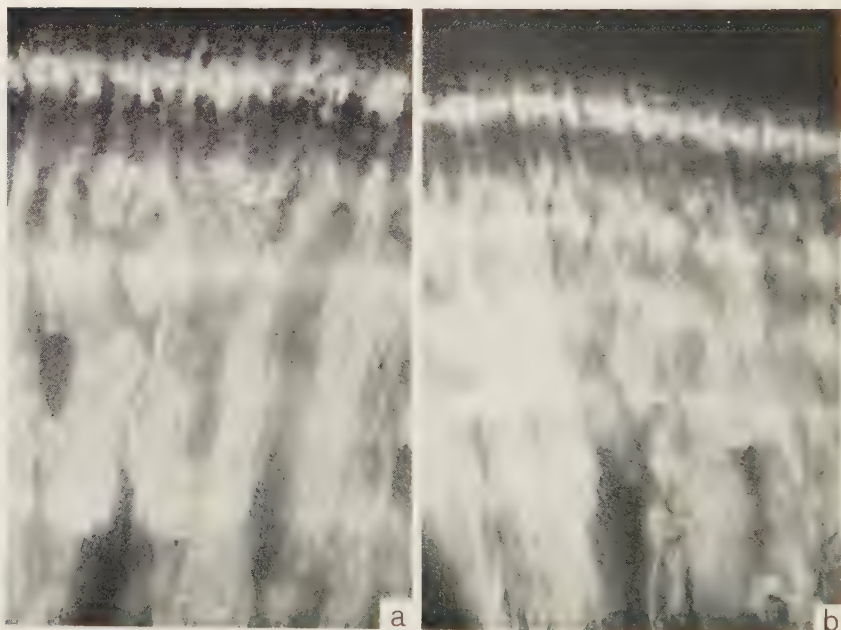


Abb. 31a u. b: Ausschnitt aus der proximalen Metaphyse der Tibia (II. Hauptgruppe, 100 Tage alte Ratten).

Abb. 31a: Intakte, unbehandelte weibliche Ratten.

Abb. 31b: Intakte weibliche Ratten unter dem Einfluß von Testosteronpropionat (Vergr.: 160 ×).

Knochen breitere Epiphysenfugen als bei den intakten Kontrollen. Die Ursache dafür ist höchstwahrscheinlich die starke gestagene Wirkung von Cyproteronacetat. Gestagene stimulieren die proliferativen Prozesse am Epiphysenfugenknorpel und hemmen die durch zugeführte Östrogene bewirkten degenerativen Prozesse (Silberberg u. Silberberg 1941 a).

Durch die gestagene Wirkung von Cyproteronacetat wird die Gonadotropinsekretion gehemmt (Neumann et al. 1968 b). Dadurch kommt es zu einer verringerten Produktion von Östrogenen und damit zu einer der Kastration ähnlichen Wirkung an der Epiphysenfuge.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß Cyproteron und Cyproteronacetat in der Verknöcherungsphase durch ihre anti-androgene Wirkung zu einer Verzögerung des Epiphysenfugenschlusses und damit der Knochenreifung führen. Die breiteren Epiphysenfugen sind zum Teil durch den verzögerten Epiphysenfugenschluß zu erklären.

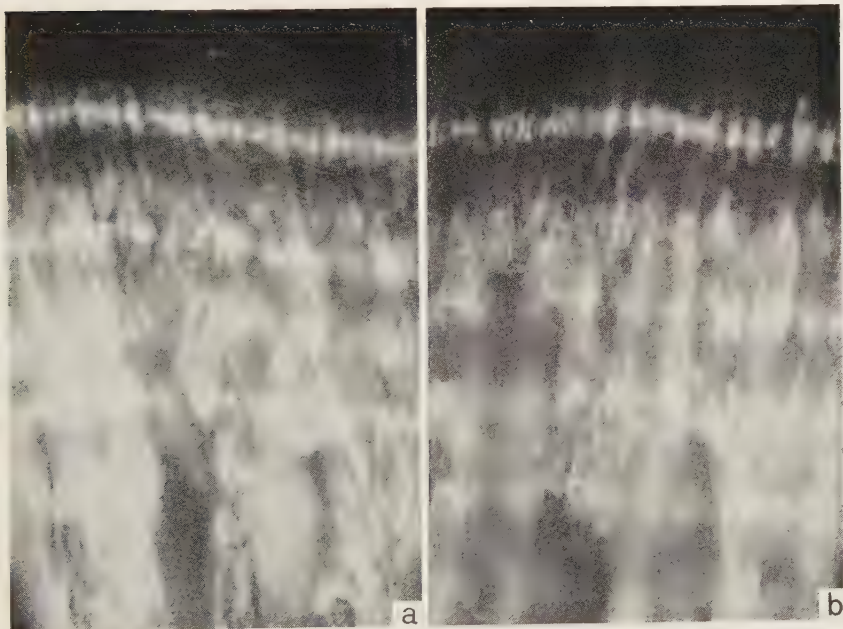


Abb. 32a u. b: Ausschnitt aus der proximalen Metaphyse der Tibia (II. Hauptgruppe, 100 Tage alten Ratten).

Abb. 32a: Intakte weibliche Ratten unter dem Einfluß von Testosteronpropionat.

Abb. 32b: Intakte weibliche Ratten unter dem Einfluß von Testosteronpropionat und Cyproteron.

Daraus wird deutlich, daß die endogenen Androgene bei weiblichen Tieren für den Epiphysenfugenschluß mitverantwortlich sein müssen.

In der Wachstumsphase scheinen aber die endogenen Androgene bei weiblichen Ratten keine wesentliche Rolle zu spielen, da in dieser Phase bei intakten Tieren mit Antiandrogenen kein Effekt zu erzielen ist, der einer peripheren Hemmung der Androgene entspricht. Auch der diskutierte „anti-anabole“ Effekt läßt sich in diesen Untersuchungen nicht nachweisen. Vielmehr können die in dieser Phase gemachten Beobachtungen über die Einflüsse der beiden Antiandrogene auf die Knochenreifung nur durch ihre unterschiedliche Wirkung auf das Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-System erklärt werden. Außerdem muß hier auch an einen peripheren gestagenen Effekt von Cyproteronacetat gedacht werden.

II. Knochenwachstum

Die Einflüsse der verschiedenen Behandlungen auf das Knochenwachstum wurden mit Hilfe der Messungen der Knochen-

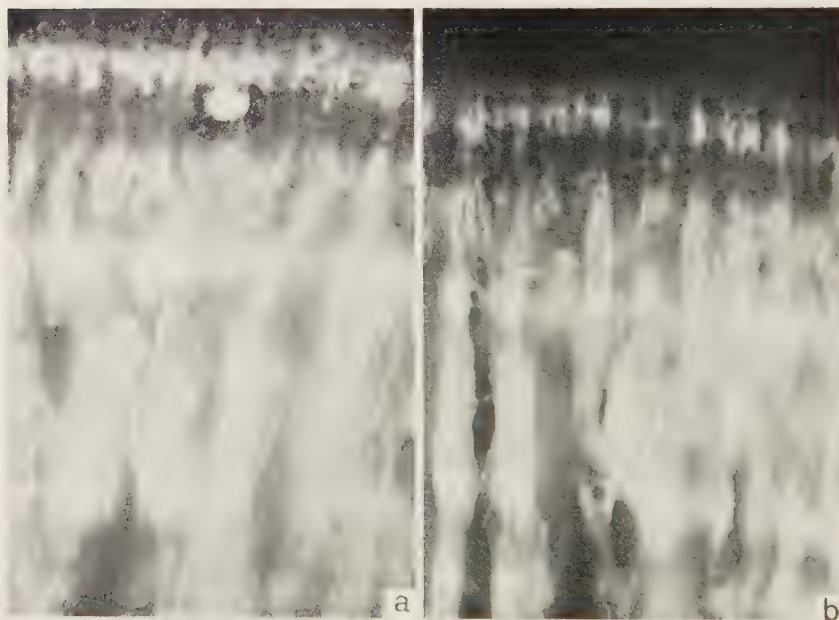


Abb. 33a u. b: Ausschnitt aus der proximalen Metaphyse der Tibia (II. Hauptgruppe, 100 Tage alte Ratten).

Abb. 33a: Intakte, unbehandelte weibliche Ratten.

Abb. 33b: Intakte weibliche Ratten unter dem Einfluß von Cyproteronacetat (Vergr.: 160 ·).

längen und der Wachstumsraten an Epiphysenfugen untersucht.

Längere Knochen-, Stamm- oder Schwanzlängen nach vor der Pubertät vorgenommener Ovariectomie wurden von vielen Autoren beschrieben (Sellheim 1899, Stotsenburg 1913, Hatai 1915, Moore 1922, Freudenberger u. Hashimoto 1937, Grunt 1964, Sokoloff 1965). Ursache dafür sind einerseits gesteigerte Wachstumsraten an den Epiphysenfugen, andererseits eine längere Wachstumsperiode, die durch den verspäteten Epiphysenfugenschluß hervorgerufen wird.

Die in der Literatur dargestellten Befunde konnten auch in der vorliegenden Untersuchung bestätigt werden.

Die Einflüsse der Androgene auf das Knochenwachstum weiblicher Tiere werden in der Literatur nicht einheitlich dargestellt.

Joss et al. (1963 b) beobachteten einen dosisabhängigen Effekt von Testosteronpropionat und Methyltestosteron auf das Knochenwachstum weiblicher Ratten. Hohe Dosierungen hemmen das Wachstum, niedrige Dosen wirken stimulierend.

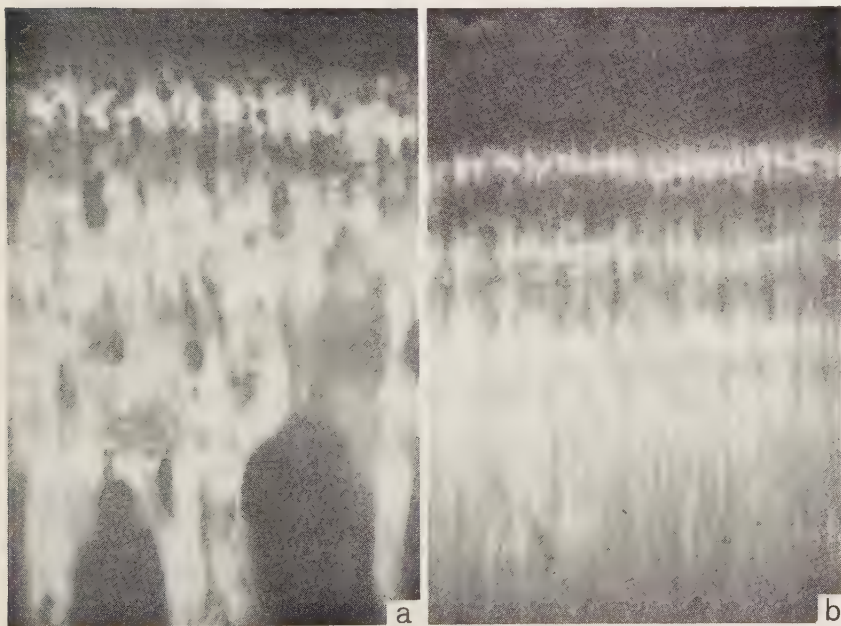


Abb. 34a u. b: Ausschnitt aus der proximalen Metaphyse der Tibia (II. Hauptgruppe, 100 Tage alte Ratten).

Abb. 34a: Kastrierte, unbehandelte weibliche Ratten.

Abb. 34b: Kastrierte weibliche Ratten unter dem Einfluß von Östradiolbenzoat (Vergr.: 160 $\times$).

rend. Längere Extremitätenknochen bei geringeren Stamm- und Schwanzlängen fand Sokoloff (1965) nach Behandlung weiblicher Mäuse mit Androgenen. Ein beschleunigtes Körperwachstum beobachtete van Wagenen (1949) nach Behandlung weiblicher Affen mit Testosteronpropionat. Joss et al. (1963 b) diskutierten auf Grund der oben wiedergegebenen Befunde ein Überwiegen der anabolen Wirkung der Androgene bei niedrigen Dosierungen und ein Überwiegen der androgenen Wirkungen bei hohen Dosierungen. In der vorliegenden Arbeit wurden vorwiegend signifikant längere Knochen, verglichen mit intakten Kontrollen, gemessen (mit Ausnahme von Metatarsale II der 70 Tage alten Tiere und Metatarsale II sowie Metacarpale III der 100 Tage alten Tiere). Ursache des gesteigerten Längenwachstums könnte die anabole Wirkung von Testosteronpropionat sein. Ein eindeutiger anaboler Effekt konnte weder an Hand der Körpergewichte noch an den Epiphysenfugen gezeigt werden. Eine weitere Erklärung dieser Befunde könnte die zentrale Wirkung von Testosteronpropionat sein. Testosteronpropionat

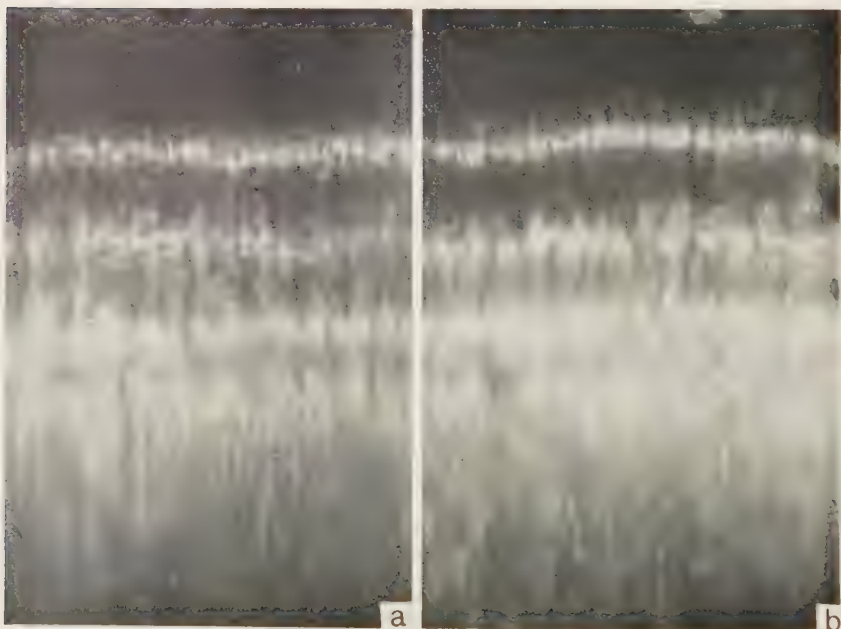


Abb. 35a u. b: Ausschnitt aus der proximalen Metaphyse der Tibia (II. Hauptgruppe, 100 Tage alte Ratten).

Abb. 35a: Kastrierte weibliche Ratten unter dem Einfluß von Östradiolbenzoat.

Abb. 35b: Kastrierte weibliche Ratten unter dem Einfluß von Östradiolbenzoat und Cyproteron (Vergr.: 160×).

blockiert die Gonadotropinsekretion und führt dadurch zu einer verminderten Sekretion der wachstumshemmenden Östrogene. Es ist also denkbar, daß während der Wachstumsphase die zentrale Wirkung der Androgene überwiegt und dadurch das Längenwachstum stimuliert wird, während am Ende der Wachstumsphase die periphere Wirkung überwiegt, die eine beschleunigte Knochenreifung mit frühzeitigem Abschluß des Längenwachstums zur Folge hat.

Für diese Interpretation spricht die relativ starke Abnahme der Wachstumsraten und die relativ großen Knochenlängen bei den 70 Tagen alten Tieren. Die geringen Wachstumsraten selbst sprechen nicht gegen diese Interpretation, da sie kurz vor Abschluß des Längenwachstums gemessen wurden.

Nach Behandlung mit Östrogenen wurden bei weiblichen Tieren geringere Knochenlängen gemessen (Silberberg u. Silberberg 1943, 1956, Sokoloff 1965). Das verringerte Längenwachstum ist Ausdruck der starken Hemmung der Proliferation des Epiphysenfugenknorpels. Die in dieser Arbeit vorgelegten Ergebnisse stimmen mit den in der Literatur dargestellten Befunden überein.

Die Einflüsse der Antiandrogene auf das Knochenwachstum werden an Hand der beiden Untersuchungsmethoden diskutiert.

1. Knochenlänge

Bei intakten, mit Cyproteron behandelten Tieren waren die in der Wachstumsphase befindlichen Knochen (Metacarpale III, Metatarsale II und Femur der 70 Tage alten Tiere) kürzer als die der intakten Kontrollen, während nach Abschluß des Längenwachstums gleich lange oder längere Knochen gemessen wurden (proximale Phalangen II und IV der Vorderextremität, Metacarpale III und Metatarsale II der 100 Tage alten Tiere). Die geringen Knochenlängen während der Wachstumsphase haben ihre Ursache wahrscheinlich in der zentralen Wirkung von Cyproteron, die unter I.2. diskutiert wurde. Dabei ruft Cyproteron über eine gesteigerte Gonadotropinsekretion eine vermehrte Sekretion von Östrogenen hervor, die das Längenwachstum hemmen. Diese Hemmung des Längenwachstums scheint aber nur vorübergehend zu sein und kann, wie die gleich großen oder größeren Knochenendlängen beweisen, durch die länger andauernde Wachstumsphase kompensiert werden.

Die mit Testosteronpropionat und Cyproteron behandelten Tiere hatten geringfügig kürzere Knochen als die nur mit Testosteronpropionat behandelten Tiere (mit Ausnahme von Metatarsale II). Erklärung für diese Befunde ist wahrscheinlich auch hier die zentrale Wirkung von Cyproteron (s. unter I.2.). Cyproteron hebt die durch Testosteronpropionat verursachte Blockade der Gonadotropinsekretion teilweise auf und führt dadurch zu einer gesteigerten Sekretion von Östrogenen, die das Längenwachstum hemmen.

Bei gleichzeitiger Behandlung kastrierter Tiere mit Östradiolbenzoat und Cyproteron ist kein eindeutiger Effekt ge-

genüber den nur mit Östradiolbenzoat behandelten Tieren zu erkennen. Möglicherweise üben die endogenen Androgene auf das Wachstum keinen wesentlichen Einfluß aus, so daß mit Cyproteron keine Wirkung zu erzielen ist, die einer peripheren Hemmung der endogenen Androgene entspricht. Andererseits kann bei dieser Gruppe der zentrale Effekt von Cyproteron nicht zur Wirkung kommen, da die Gonadotropinsekretion weitgehend durch Östradiolbenzoat blockiert ist. Die geringfügig größeren Knochenendlängen (100 Tage alte Tiere) werden wahrscheinlich durch eine Verlängerung der Wachstumsphase hervorgerufen, die durch die periphere antiandrogene Wirkung von Cyproteron verursacht wird.

Die Knochen der mit Cyproteronacetat behandelten Tiere sind länger als die der intakten Kontrollen. Im Gegensatz zu den mit Cyproteron behandelten Tieren sind bei den mit Cyproteronacetat behandelten Tieren auch die in der Wachstumsphase befindlichen Knochen länger als die der intakten Kontrollen. Hierfür ist wahrscheinlich die zentrale Wirkung von Cyproteronacetat verantwortlich (s. unter I.2.). Cyproteronacetat hemmt die Gonadotropinsekretion. Dadurch wird die Sekretion der Östrogene verringert, die das Längenwachstum hemmen. Außerdem bewirkt Cyproteronacetat wie Cyproteron eine Verlängerung der Wachstumsphase. Ein peripherer gestagener Effekt von Cyproteron spielt hier sicher keine Rolle, da Gestagene das Längenwachstum nicht stimulieren (Silberberg u. Silberberg 1941 a).

2. Längenwachstumsrate

Bei intakten Tieren, die mit Cyproteron behandelt wurden, waren die gemessenen Wachstumsraten von Metatarsale III (70 Tage alte Tiere) größer als bei den intakten Kontrollen. Die Wachstumsraten an der proximalen Epiphysenfuge der Tibia (100 Tage alte Tiere) waren während der ersten Meßperiode geringer, während der zweiten Meßperiode größer als bei intakten Kontrollen. Hieraus wird deutlich, daß Cyproteron zeitweilig das Längenwachstum hemmt. Bei andauernder Behandlung mit Cyproteron kommt es aber zu einer Verlängerung der Wachstumsphase, wie die geringe Abnahme der Wachstumsraten zeigt (Erklärung s. unter II.1.).

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Cyproteron und Testosteronpropionat wurden größere Wachstumsraten gemessen als bei Behandlung mit Testosteronpropionat allein. Testosteronpropionat bewirkt einen verfrühten Abschluß des Längenwachstums. Dieser Effekt wird durch die periphere antiandrogene Wirkung von Cyproteron teilweise aufgehoben. Kastrierte Ratten, die mit Östradiolbenzoat und Cyproteron behandelt wurden, hatten größere Wachstumsraten als die nur mit Östradiolbenzoat behandelten Tiere. Auch hier dürfte die durch Cyproteron bewirkte Hemmung der endogenen Androgene zu einer Verlängerung der Wachstumsphase geführt haben, die als Ursache der größeren Wachstumsraten anzusehen ist.

Intakte, mit Cyproteronacetat behandelte Tiere haben größere Wachstumsraten als die intakten Kontrollen. Die Ursache dafür ist einerseits die zentrale Wirkung von Cyproteronacetat, andererseits die verlängerte Wachstumsphase durch Hemmung der endogenen Androgene (Erklärung s. unter II 1.).

Die Ergebnisse der Messungen der Wachstumsraten und der Bestimmungen der Verknöcherungsraten stimmen weitgehend überein. Diese Übereinstimmung kommt dadurch zustande, daß die Wachstumsraten kurz vor Abschluß des Längenwachstums gemessen wurden und damit den gleichen Einflüssen wie die Verknöcherung der Epiphysenfugen unterliegen.

Mit Hilfe der Messungen von Wachstumsraten konnte gezeigt werden, daß der Abschluß des Längenwachstums sowohl durch Cyproteron als auch durch Cyproteronacetat verzögert werden kann. Diesem Effekt liegt wahrscheinlich eine Hemmung der endogenen Androgene zugrunde, die bei weiblichen Ratten für den Abschluß des Längenwachstums mitverantwortlich sein müssen.

Die Messungen der Knochenlängen zeigten, daß die endogenen Androgene das Knochenwachstum selbst nicht wesentlich beeinflussen, da nach Behandlung mit Antiandrogenen kein Effekt erzielt werden konnte, der sich mit einer peripheren antiandrogenen Wirkung erklären ließ. Vielmehr können die dargestellten Ergebnisse auch hier nur mit den unterschiedlichen zentralen Wirkungsmechanismen von Cyproteron und Cyproteronacetat erklärt werden. Endogene Androgene beeinflussen nur den Abschluß des Längenwachstums, indem sie den Epiphysenfugenschluß mitverursachen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß Cyproteron und Cyproteronacetat die Knochenreife und das Knochenwachstum in zweifacher Hinsicht beeinflussen:

1. Der Abschluß des Längenwachstums wird bei weiblichen Ratten zum Teil durch die endogenen Androgene bewirkt. Cyproteron und Cyproteronacetat sind durch ihre antiandrogene Wirkung in der Lage, den Epiphysenfugenschluß und damit den Abschluß des Längenwachstums zu verzögern.
2. Während der Wachstumsphase der Knochen scheinen die endogenen Androgene keine große Rolle zu spielen. In dieser Phase treten die peripheren antiandrogenen Wirkungen der beiden Substanzen in den Hintergrund. In dieser Phase sind die Einflüsse der beiden Antiandrogene auf die Vorgänge am Knochen nur durch ihre zentralen Wirkungen zu erklären.

Cyproteron führt durch Hemmung der Androgene am Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-System zu einer gesteigerten Gonadotropinsekretion und damit zu einer vermehrten Sekretion der wachstumshemmenden Östrogene. Diese zeitweilige Hemmung des Längenwachstums kann aber durch die verlängerte Wachstumsphase kompensiert werden. Cyproteronacetat dagegen hemmt durch seine starke gestagene Wir-

kung die Sekretion der Gonadotropine teilweise und führt dadurch zu einer Verminderung der Östrogensekretion.

Hieraus wird deutlich, daß bei weiblichen Individuen durch Behandlung mit Cyproteron kein verstärktes Längenwachstum zu erreichen ist. Eher scheint man mit Cyproteronacetat eine Stimulierung des Längenwachstums erreichen zu können.

Möglicherweise lassen sich aber Cyproteron und Cyproteronacetat zur Therapie der Pubertas praecox bei Knaben und des adrenogenitalen Syndroms verwenden, um den vorzeitigen Epiphysenfugenschluß und damit den verfrühten Abschluß des Längenwachstums zu verhindern.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluß zweier Antiandrogene (Cyproteron und Cyproteronacetat) auf Knochenwachstum und -reifung weiblicher Ratten untersucht. Es wurden intakte Ratten mit Cyproteron, Cyproteronacetat oder Testosteronpropionat und Cyproteron behandelt sowie ovariectomierte Ratten mit Östradiolbenzoat und Cyproteron. Als Vergleichsgruppen dienten unbehandelte intakte und kastrierte Ratten, intakte mit Testosteronpropionat behandelte Ratten und kastrierte mit Östradiolbenzoat behandelte Ratten. Alle Tiere wurden vom 23. bis 69. bzw. 99. Lebenstag behandelt.

Cyproteron und Cyproteronacetat verzögern den Epiphysenfugenschluß. Der Effekt von Testosteronpropionat, den Epiphysenfugenschluß zu beschleunigen, wird durch Cyproteron teilweise aufgehoben. Auch bei gleichzeitiger Behandlung kastrierter Tiere mit Östradiolbenzoat und Cyproteron ist eine Verzögerung der Knochenreifung gegenüber den nur mit Östradiolbenzoat behandelten Tieren festzustellen.

Die Epiphysenfugen aller Tiere, die Cyproteron oder Cyproteronacetat erhielten, waren in der Verknöcherungsphase breiter als die der entsprechenden Kontrollen. In der Wachstumsphase hatten die mit Cyproteron oder Testosteronpropionat und Cyproteron behandelten Tiere schmalere Epiphysenfugen als die entsprechenden Kontrollen, während die mit Cyproteronacetat behandelten Tiere breitere Epiphysenfugen als die intakten Kontrollen aufwiesen. Diese scheinbar widersprüchlichen Ergebnisse haben ihre Ursache wahrscheinlich in der unterschiedlichen Wirkung von Cyproteron und Cyproteronacetat auf das Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-System.

Auch die Beeinflussung des Knochenwachstums durch Cyproteron und Cyproteronacetat ist unterschiedlich. Cyproteron führt zu einer zeitweiligen Hemmung des Längenwachstums, die aber durch Verlängerung der Wachstumsphase kompensiert werden kann. Cyproteronacetat stimuliert das Längenwachstum und bewirkt außerdem, wie Cyproteron, eine Verlängerung der Wachstumsphase. Die Knochenendlängen der mit Cyproteron behandelten Tiere entsprechen

denen der intakten Kontrollen, während die Knochen der mit Cyproteronacetat behandelten Tiere länger sind als die der intakten Kontrollen.

Cyproteron hemmt den stimulierenden Effekt von Testosteronpropionat auf das Knochenwachstum teilweise. Die Tiere dieser Gruppe haben kürzere Knochen als die nur mit Testosteronpropionat behandelten Tiere, aber eine verlängerte Wachstumsphase, wie die Wachstumsratenmessungen ergaben. Bei gleichzeitiger Behandlung mit Östradiolbenzoat und Cyproteron sind die Knochenendlängen geringfügig größer als die der entsprechenden Kontrollen.

Die unterschiedliche Beeinflussung des Knochenwachstums durch Cyproteron und Cyproteronacetat ist wahrscheinlich ebenfalls auf die zentralen Wirkungen zurückzuführen.

Auf die mögliche Anwendung der Antiandrogene zur Therapie des durch Androgene bedingten Kleinwuchses wird hingewiesen.

Summary

The Influence of Sexual Hormones on Bone Maturation and Bone Growth of Female Rats

In this article the influence of two antiandrogens (cyproterone and cyproterone acetate) on bone growth and maturation in female rats was investigated. Intact rats were given cyproterone, cyproterone acetate or testosterone propionate and cyproterone, and ovariectomised rats estradiol benzoate and cyproterone. Untreated intact and castrated rats, intact rats given testosterone propionate and castrated rats given estradiol benzoate served as controls. All animals were under treatment from 23 to 69 or 99 days of age.

Cyproterone and cyproterone acetate delay the closure of the epiphyseal cartilage. The effect of testosterone propionate, which accelerates the closure of the epiphyseal cartilage, was partially cancelled out by cyproterone. In castrated animals given concomitant treatment with estradiol benzoate and cyproterone delay of bone maturation in comparison with those given only estradiol benzoate can be observed.

The epiphyseal cartilage of all animals given cyproterone or cyproterone acetate was wider than that of the respective controls in the ossification phase. In the growth phase the animals treated with cyproterone or testosterone propionate and cyproterone had narrower epiphyseal cartilage than the corresponding control animals, whereas the animals given cyproterone acetate proved to have wider epiphyseal cartilage than the intact controls. These seemingly contradictory results are probably due to the varying effects of cyproterone and cyproterone acetate on the hypothalamus-antropituitary system.

The influence of cyproterone and cyproterone acetate, respectively, on bone growth is also different. Cyproterone leads to a temporary inhibition of the longitudinal growth which

can however be compensated for by a prolongation of the growth phase. Cyproterone acetate stimulates the longitudinal growth and also gives rise to a prolongation of the growth phase. The length of the bones of animals treated with cyproterone corresponds to that of the bones of intact animals, while the bones of the animals which received cyproterone acetate were longer than those of intact controls.

Cyproterone partially inhibits the stimulating effect of testosterone propionate on bone growth. The animals in this group had shorter bones than those which received testosterone propionate only, but they had a prolonged growth phase, as shown by the growth rate measurements. Bones in animals treated with estradiol benzoate and cyproterone concomitantly were slightly larger than those in the corresponding controls. The varying influence on bone growth of cyproterone and cyproterone acetate can also probably be attributed to the central effects.

The possibility of using antiandrogens in therapy for microsomia caused by androgens is referred to.

Literatur

- Von Berswordt-Wallrabe, R., Neumann, F., *Neuroendocrinology* **2**, 107 (1967) — von Berswordt-Wallrabe, R., Neumann, F., *Neuroendocrinology* **3**, 332 (1968) — Clausen, F. W., Freudenberger, C. B., *Endocrinology* **25**, 585 (1939) — Dawson, A. B., *Anat. Rec.* **31**, 1 (1925) — Dawson, A. B., *Stain Technol.* **1**, 123 (1926) — Day, H. G., Follis, R. H., *Endocrinology* **28**, 83 (1941) — Domenico, A., Neumann, F., 12. Symp. Dtsch. Ges. für Endokrinologie, Wiesbaden 1966, S. 312, Springer-Verlag Berlin (1967) — Eger, W., Götz, F., Kämmerer, H., *Langenbecks Arch. klin. Chir.* **306**, 205 (1964) — Elger, W., Neumann, F., *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **123**, 637 (1966) — Elger, W., Steinbeck, H., Neumann, F., in: Klein, E. (ed): *Das Testosteron, Die Struma*, Springer-Verlag, Berlin, S. 120 (1968) — Freudenberger, C. B., Hashimoto, E. I., *Amer. J. Anat.* **62**, 93 (1937) — Frost, H. M., Villaneuva, A. R., *Stain Technol.* **35**, 135 (1960) — Frost, H. M., Villaneuva, A. R., Roth, H., Stanisavljevic, S., *J. New Drugs* **1**, 206 (1961) — Gardner, W. U., Pfeiffer, C. A., *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **38**, 599 (1938) — Gardner, W. U., Pfeiffer, C. A., *Physiol. Rev.* **23**, 139 (1943) — Grunt, J. A., *Endocrinology* **75**, 446 (1964) — Halvorsen, D. K., *Metabol. Interrelations 1st Conf.*, S. 180 (1949) — Hamada, H., Neumann, F., Junkmann, K., *Acta endocr. (Kbh.)* **44**, 380 (1963) — Hatai, S., *J. exp. Zool.* **18**, 1 (1915) — Hertel, P., Kramer, M., Neumann, F., *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* **19**, 1777 (1969) — Joss, E. E., Sobel, E. H., Zuppinger, K. A., *Endocrinology* **72**, 117 (1963) — Joss, E. E., Zuppinger, K. A., Sobel, E. H., *Endocrinology* **72**, 123 (1963) — Junkmann, K., Neumann, F., *Acta endocr. (Kbh.) Suppl.* **90**, 139 (1964) — Levie, L. H., *Acta brev. neerl. Physiol.* **8**, 53 (1938) — Milch, R. A., Rall, D. P., Tobie, J. E., *J. Bone and Joint Surg.* **40**, 897 (1958) — Moore, C. R., *Biol. Bull.* **43**, 285 (1922) — Neumann, F., *Proceedings of the Int. Symp., Methods in Drug Evaluation*, Mailand 1965, North Holland Publ. Comp., pp. 548—573 (1966) — Neumann, F., von Berswordt-Wallrabe, R., *J. Endocr.* **35**, 363 (1966) — Neumann, F., von Berswordt-Wallrabe, R., *Excerpta Med. Int. Congress Series* **133**, 129 (1967) — Neumann, F., von Berswordt-Wallrabe, R., Elger, W.,

Steinbeck, H., Wirkungsmechanismen der Hormone, Springer-Verlag, Berlin, S. 218—248 (1967) — Neumann, F., Elger, W., J. invest. Derm. **46**, 561 (1966a) — Neumann, F., Elger, W., J. Endocr. **36**, 347 (1966b) — Neumann, F., Elger, W., von Berswordt-Wallrabe, R., Acta endocr. (Kbh.) **52**, 63 (1966a) — Neumann, F., Elger, W., von Berswordt-Wallrabe, R., Kramer, M., Naunyn Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmacol. **255**, 236 (1966b) — Neumann, F., Elger, W., Kramer, M., Endocrinology **78**, 628 (1966c) — Neumann, F., Elger, W., Steinbeck, H., Int. J. clin. Pharmacol. Ther. Toxic. **6**, 475 (1968b) — Neumann, F., Elger, W., Steinbeck, H., von Berswordt-Wallrabe, R., in Klein, E. (ed.), Das Testosteron, Die Struma, Springer-Verlag, Berlin, S. 78—101 (1968) — Neumann, F., Hahn, J. D., Kramer, M., Acta endocr. (Kbh.) **54**, 227 (1967b) — Neumann, F., Kramer, M., Excerpta med. (Amst.) Int. Congress Series **132**, 932 (1967) — Noback, C. R., Barnett, J. C., Kuppermann, H. S., Anat. Rec. **103**, 49 (1949) — Reiss, M., Fernandes, J. E., Endocrinology **38**, 65 (1946) — Rubinstein, H. S., Solomon, M. L., Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **44**, 442 (1940a) — Rubinstein, H. S., Solomon, M. L., Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **45**, 745 (1940b) — Rubinstein, H. S., Solomon, M. L., Endocrinology **28**, 112 (1941a) — Rubinstein, H. S., Solomon, M. L., Endocrinology **28**, 229 (1941b) — Sainton, P., Simmonet, H., Petrescu, J., C. R. Soc. Biol. (Paris) **128**, 698 (1938) — Saralamma, P. G., Krishnamurthy, S., Thangavelu, M., Curr. Sci. **33**, 176 (1964) — Sellheim, H., Beitr. Geburtsh. Gynäk. **2**, 236 (1899) — Silberberg, M., Silberberg, R., Endocrinology **29**, 475 (1941a) — Silberberg, M., Silberberg, R., Arch. Path. **32**, 85 (1941b) — Silberberg, M., Silberberg, R., Arch. Path. **36**, 512 (1943) — Silberberg, M., Silberberg, R., Anat. Rec. **95**, 97 (1946) — Silberberg, M., Silberberg, R., in: Bourne, G. H. (ed.), The Biochemistry and Physiology of Bone, Academic Press pp. 623—670 (1956) — Sokoloff, L., Varney, D. A., Scott, J. F., Arthar, and Rheum. **8**, 1027 (1965) — Steinbeck, H., Elger, W., Neumann, F., Acta endocr. (Kbh.) Suppl. **119**, 63 (1967) — Stotsenburg, J. M., Anat. Rec. **7**, 183 (1913) — Suzuki, H. K., J. Bone and Joint Surg. **40-A**, 435 (1958) — Talbot, N. B., Endocrinology **25**, 325 (1939) — Tapp, E., J. Bone and Joint Surg. **48-B**, 517 (1966) — Turner, H. H., Lachmann, E., Hellbaum, A. A., Endocrinology **29**, 425 (1941) — Urist, M. R., Budy, A. M., McClean, F. C., Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **68**, 324 (1948) — van Wagenen, G., Endocrinology **45**, 544 (1949) — Wollman, A. L., Hamilton, J. B., Endocrinology **81**, 1431 (1967) — Wollman, A. L., Hamilton, J. B., Anat. Rec. **161**, 99 (1968)

Für die Verf.: Dr. F. Neumann, Schering AG, 1 Berlin 65, Müllerstr. 170—172

Verantwortlich für die Redaktion: Dr. med. H. Schmitz; Stellvertreter: V. Schramm. Redaktions-Sekretariat: H. Nowack. Verlag: Editio Cantor, 796 Aulendorf/Württ., Ruf: Aulendorf (07525) 431. Druck: Vereinigte Buchdruckereien, August Sandmaier & Sohn, 7952 Bad Buchau. Alle Rechte vorbehalten.

Bezugsbedingungen: Die Zeitschrift erscheint monatlich einmal. Sie kann vom Verlag oder durch eine Buchhandlung bezogen werden. Der Bezugspreis beträgt im Abonnement pro Halbjahr (6 Hefte) 65,— DM zuzügl. Versandkosten. Das Einzelheft kostet 11,— DM zuzügl. Versandkosten. Kostenlose Probehefte liefert der Verlag auf Anforderung.

Lebenslauf

Am 30. März 1945 wurde ich, Bernhard Schenck, als zweiter Sohn des Lehrers Hermann Schenck und seiner Ehefrau Alice in Berlin geboren.

Von 1951 bis 1957 besuchte ich die Grundschule in Berlin-Charlottenburg. Am 4. März 1965 legte ich mein Abitur an der Carl-Friedrich-von-Siemens-Schule in Berlin-Spandau ab.

Im Juni 1965 begann ich das Studium der Medizin an der Freien Universität Berlin. Am 14. März 1966 legte ich meine naturwissenschaftliche Vorprüfung ab, am 12. März 1968 bestand ich die ärztliche Vorprüfung und am 19. August 1971 das Medizinische Staatsexamen.

Im November 1968 begann ich meine Tätigkeit als Doktorand in der experimentellen Forschung der Schering AG, Berlin, unter der Leitung von Prof. Dr. M. Kramer.